

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СУДЕБНОЙ ПСИХИАТРИИ ИМ. ПРОФ. В. П. СЕРБСКОГО

Министерство здравоохранения СССР

Управление по внедрению новых лекарственных средств
и медицинской техники

Всесоюзное общество невропатологов и психиатров

Всесоюзный Центр по изучению побочного действия
лекарственных средств

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Москва — 1976

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ОР
НАУЧНО-И
СУДЕБНОЙ ПСИ

Минист
Управление по

Всесоюзное

Всесоюзный

ПО
ЛЕКА

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СУДЕБНОЙ ПСИХИАТРИИ ИМ. ПРОФ. В. П. СЕРБСКОГО

Министерство здравоохранения СССР

Управление по внедрению новых лекарственных средств
и медицинской техники

Всесоюзное общество невропатологов и психиатров

Всесоюзный Центр по изучению побочного действия
лекарственных средств

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Сборник научных трудов

Под редакцией А. С. Лопатина

Москва — 1976

Ответственные редакторы Э. А. Бабаян и Г. В. Морозов

Редакционная коллегия:

И. Г. Лаврецкий, В. И. Метелица, И. С. Сергеев

Настоя
нием научн
бочного (н
Основу сбо
ренции по э
На конфе
сма тривали
карств, кла
побочного
воопухоле
же порядке
научном сбо
При сост
тывались ак
гинальность
ковых экспе
сма тривающ
матологическ
В целом сб
ствия лекарст
чения больны
юактивных и
ния в настоящ
так и научным
Руководите
действи
кандид

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Э. А. Бабаян. Некоторые аспекты проблемы побочного действия лекарственных средств	4
А. С. Лопатин. Основные виды побочного действия лекарственных средств	11
Г. А. Ульянова, В. К. Лепахин. О значении доклинических токсикологических исследований для предупреждения отравлений и побочных эффектов новых лекарственных средств	18
О. Б. Уткин. О некоторых вопросах побочного действия лекарственных средств в законодательстве США	25
И. Г. Лаврецкий. Медикаментозные поражения нервной системы	31
И. П. Замотаев. Систематизация основных клинических видов побочного действия лекарственных средств — путь к совершенствованию фармакотерапии	41
А. С. Лопатин. Побочные эффекты нейролептической терапии и методы их коррекции	51
И. Я. Гурович. О закономерностях в выявлении побочных эффектов и осложнений при применении психотропных средств	60
В. В. Громова. Побочный эффект и осложнения при применении антидепрессантов	69
Ю. А. Александровский. Побочные действия при терапии транквилизаторами	74
Э. Ф. Лаврецкая. Об особенностях и структуре побочных эффектов нейролептической терапии больных эпилепсией	80
В. Л. Макеева. Неврологические осложнения при применении нейролептиков пролонгированного действия	86
И. Л. Гольдовская. О побочном действии психотропных препаратов на орган зрения	92
А. М. Шамшинова. Изменения зрительного анализатора у больных шизофренией при лечении нейролептиками фенотиазинового ряда и антидепрессантами	97
В. А. Райский, Н. Я. Лившиц. Побочное действие транквилизаторов на сердечно-сосудистую систему	103

А. Ю. Магалиф, Н. Б. Ласкова. Лечение хронического экстрапирамидного синдрома, вызванного длительной психофармакотерапией	108
И. М. Камянов. Мидантан в лечении и профилактике нейролептического паркинсонизма	114
М. Е. Слуцкий. Дигиталисная интоксикация	118
Н. Р. Палеев, Г. М. Найштут, В. А. Шахламов, М. А. Гуревич, Д. Б. Каликштейн, И. М. Кельман, Ю. З. Острун, Н. А. Сапронова, Л. В. Файтлина. Побочное действие сердечных гликозидов при патологии системы кровообращения	126
И. И. Сивков, В. Г. Кукес, А. И. Алхазов, В. С. Чистова, Е. А. Федоров. Некоторые вопросы патогенеза, клиники, лечения и профилактики интоксикации сердечными гликозидами	131
А. Л. Татариннов, Е. Г. Тинт, С. В. Хамов. О побочных действиях сердечных гликозидов при лечении ревматизма у детей	136
А. К. Мерзон, А. И. Брискин, А. Д. Довинер, Т. Н. Ляшевская. О новом методе лечения интоксикации сердечными гликозидами	140
Л. Г. Лозинский, В. П. Жмуркин, И. П. Замотаев, М. Г. Венедиктова, Б. Л. Сandomирский, Т. Ф. Трошина, Л. Н. Максимова. Побочное действие препаратов, применяемых для лечения ишемической болезни сердца	144
В. И. Метелица. Побочные реакции на новые лекарственные средства при лечении больных хронической ишемической болезнью сердца	155
В. Г. Кукес, М. Д. Князев, В. Н. Семенов, А. И. Боровков, Л. Л. Кириченко. Побочные действия некоторых коронароактивных препаратов	159
Е. В. Эрина. Клинические особенности побочного действия некоторых гипотензивных средств и пути их предупреждения	163
А. А. Ступницкий, Б. М. Голиков, В. И. Ишков, К. А. Михалева. Нежелательные эффекты при лечении больных артериальной гипертензией некоторыми современными гипотензивными средствами	169
Ю. С. Гайдук, В. И. Лаврик. Зависимость побочных явлений от особенностей неврологических нарушений при лечении больных гипертонической болезнью	174
В. А. Крол, Н. А. Адылова. Побочные действия ряда современных бронхолитических средств из групп бета-стимуляторов	178
С. Б. Зисельман, И. И. Сивков, А. Н. Цой, А. Д. Мамедова, М. А. Рудаков, В. Г. Борисов. Побочное действие бета-адреностимуляторов и бета-адреноблокаторов	181
З. Д. Федорова, Ю. Н. Поляцкая, А. Г. Чуслов, З. М. Туманская, А. З. Ханин. Кровотечения, обусловленные применением некоторых лекарственных препаратов	186
Б. И. Кузник, В. Ф. Русяев, В. П. Мищенко, В. В. Бочкарников, Г. Б. Будажабон, В. Е. Куксинский, Л. П. Малезик, Л. Г. Морозова, Г. И. Мулыгина, Н. Н. Цибилов, А. В. Савушкин, И. Е. Шефтель. К механизму действия вазоактивных лекарственных препаратов на свертываемость крови и фибринолиз	191
И. Б. Шулутко, А. В. Семенюк. О коррекции геморрагических явлений, возникающих в процессе лечения антикоагулянтами	196
Р. И. Волкова, И. Л. Лисовская, Х. Д. Ломазова, Р. А. Маркосян. Влияние гипергликемии in vitro и in vivo на систему свертывания крови	200

- И. В. Кубанцева, Ю. А. Ермолаев, Т. А. Трофимова. Влияние некоторых лекарственных препаратов на функциональные свойства тромбоцитов и процессы гемокоагуляции 203
- В. И. Астрахан, А. М. Гарин, М. Р. Личиницер. Общая характеристика и классификация побочного действия противоопухолевых лекарств 207
- Н. И. Переводчикова, Л. П. Искра, С. Г. Аверина, С. К. Спирина, Т. И. Смирнова. Клинико-лабораторное изучение действия противоопухолевых препаратов на функции сердечно-сосудистой системы, почек, печени и иммунитета 214
- А. И. Пирогов, А. Трахтенберг, И. И. Соколова, В. В. Старинский, Ф. А. Бергут, И. Н. Батинов, Е. Н. Трубникова. Побочные эффекты химиотерапии при комбинированном лечении 225
- Л. В. Мороз, В. К. Качалов. Побочное действие противоопухолевых препаратов при сочетанной химиотерапии злокачественных опухолей 230
- И. В. Касьяненко, Н. Н. Аплетова, А. Т. Омельченко, В. М. Пивнюк, Е. Л. Ерусалимский. Побочное действие полихимиотерапии бронхогенного рака 233
- Ю. И. Лорие, Н. В. Хватова. Побочное действие лекарственной терапии лейкозов 239
- Н. А. Алексеев, А. С. Воробьев. Влияние рубомицина на сердечно-сосудистую систему при лечении острого лейкоза у детей 244
- В. В. Мещерякова. О побочных эффектах противоопухолевых антибиотиков у детей 249
- В. А. Горбунова. Побочное действие адриамицина и карминомина 253
- Н. П. Корман, М. Б. Бычков. Клиническое изучение токсичности нитрозометилмочевины 257
- Л. В. Платинский, А. И. Борисов. Противорвотные средства при цитостатической терапии рака 264
- В. И. Астрахан, М. Р. Личиницер, Н. И. Переводчикова, В. И. Гуревич, И. П. Анохина. Первая фаза клинического изучения нового противоопухолевого препарата азиприн 266
- Т. А. Носова, Т. А. Березина. Оценка иммунодепрессивной активности противоопухолевых препаратов BCNU, фторафура и карминомина 271
- Э. А. Грант, И. Я. Зитаре, Э. В. Мурнице, В. М. Брамберга. Взаимосвязь между токсическим и антибластическим действием некоторых алкилирующих препаратов 279
- А. А. Зидермане, А. П. Гилев. Фуранидильные производные галогензамещенных пиримидинов—противоопухолевые вещества со сниженными побочными эффектами 283
- Д. С. Сивошинский, Э. Ю. Злотковская, Ю. Б. Богдасаров, А. А. Ермоленко, С. К. Спирина, О. Г. Аверина. Радиоизотопные исследования побочного действия противоопухолевых лекарственных веществ 288
- Л. С. Яскевич. Функциональное состояние печени у больных раком желудка при радиохирургическом лечении с внутривенным введением радиоактивного коллоидного золота Au¹⁹⁸ 297
- Н. А. Шмелев, А. Г. Хоменко. Побочное действие туберкулостатических средств, методы их устранения и профилактики при длительной химиотерапии 300

- И. С. Сергеев, А. В. Игнатова. Токсические побочные реакции от антибактериальных препаратов у больных туберкулезом . 306
- Г. К. Полевикт, В. В. Облогина. К вопросу о побочных явлениях токсического характера при химиотерапии туберкулеза легких . 313
- М. И. Тараненко, М. И. Степула, О. Н. Нерсисян. Профилактика, диагностика и лечение побочного действия туберкулостатических препаратов при комплексной терапии больных туберкулезом легких . 316
- Ш. А. Алимов, Б. А. Абраров, В. С. Гинзбург, К. С. Казаков. Функциональное состояние печени при химиотерапии больных туберкулезом легких . 320
- В. П. Колосовская, Г. А. Коротаев. Роль гомологов туберкулостатических препаратов в устранении побочного действия химиотерапии больных туберкулезом легких . 325
- Э. С. Степанян, А. И. Ковязина. Об агранулоцитарных реакциях, вызванных применением противотуберкулезных препаратов . 330
- Л. А. Винник, Г. А. Куранова, Г. В. Круглова, М. И. Стеклов, Л. М. Герович. Роль некоторых патогенетических методов лечения туберкулеза в предотвращении токсических и токсикоаллергических побочных эффектов туберкулостатических препаратов . 335
- Р. С. Шифрина. Нарушения слуха и зрения при противотуберкулезном лечении . 330
- В. Г. Денисов, Е. М. Малкин. Состояние слуховой и вестибулярной функции у больных туберкулезом легких при лечении стрептомицином и другими мицинами . 343
- Л. А. Винник, Е. М. Малкин. Гематологические осложнения при лечении туберкулеза легких этоксидом . 347
- К. С. Казаков. Некоторые биохимические аспекты патогенеза побочных явлений при химиотерапии туберкулеза . 351

Предисловие

Настоящий сборник является первым отечественным изданием научных трудов, посвященных актуальным вопросам побочного (неаллергического) действия лекарственных средств. Основу сборника составили материалы I Всесоюзной конференции по этой проблеме.

На конференции, которая проходила в декабре 1973 г. рассматривались вопросы организации службы безопасности лекарств, классификации, диагностики, профилактики и лечения побочного действия психотропных, сердечно-сосудистых, противоопухолевых и противотуберкулезных средств. В таком же порядке разместились и главы в предлагаемом читателю научном сборнике.

При составлении настоящего сборника прежде всего учитывались актуальность, научно-практическая ценность и оригинальность исследований авторов. Включено несколько поисковых экспериментальных работ, а также исследований, рассматривающих лекарственную патологию, возникающую в гематологической практике.

В целом сборник, хотя и посвящен проблеме побочного действия лекарств, служит пропаганде знаний о правильном лечении больных с учетом всех особенностей современных высокоактивных и эффективных лекарственных средств. Эти знания в настоящее время необходимы как практическим врачам, так и научным сотрудникам различного профиля.

Руководитель Всесоюзного Центра по изучению побочного действия лекарственных средств МЗ СССР.
кандидат медицинских наук А. С. Лопатин.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Э. А. БАБАЯН

Бурное развитие фармацевтической промышленности за последнее десятилетие, появление большого количества новых лекарственных средств, изменение реактивности организма у наших пациентов — все это сделало актуальным проблему изучения и предупреждения побочных действий лекарственных средств. В последние годы Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения СССР уделяет особое внимание вопросам контроля побочного действия лекарственных средств.

В других странах и во Всемирной организации здравоохранения также стали уделять этой проблеме внимание, и в результате в некоторых развитых странах возникли Национальные Центры по изучению побочного действия лекарственных средств, а при ВОЗ был организован Международный Центр безопасности лекарств.

У нас в стране приказом Министра здравоохранения СССР № 333 также был организован Всесоюзный Центр по изучению побочного действия лекарственных средств. Перед этим Центром были поставлены следующие задачи:

а) выявление и регистрация побочных действий лекарственных средств;

б) анализ и систематизация материалов о побочном действии отечественных и зарубежных лекарственных средств, в том числе по отечественным и зарубежным публикациям;

в) представление Управлению по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР и его Фармакологическому комитету обобщенных материалов о побоч-

ном действии лекарственных средств для принятия необходимых мер по изменению инструкции применения лекарственных средств, улучшению их качества, а также для запрещения использовать в медицинской практике с исключением из Государственного реестра;

г) организовать широкое ознакомление медицинской общественности с вопросами побочного действия лекарств, мерами их профилактики и лечения, а также проводить повышение квалификации врачей по этой проблеме.

Опыт последних лет показал, что вовлекать в работу по выявлению и учету побочных лекарственных реакций большое количество лечебных учреждений нецелесообразно. Как правило, руководители и врачи этих учреждений не чувствовали ответственности за проведение этой работы и регистрация лекарственных осложнений проводилась бессистемно и часто с большими ошибками. Такая практика не могла нас удовлетворить и поэтому было решено ограничить число базовых лечебных учреждений Центра с тем, чтобы в них можно было проводить продуктивную работу по выявлению побочных лекарственных реакций. Были созданы опорные базовые лечебные учреждения Центра в г. Москве и других городах. С врачами этих учреждений проводились специальные конференции по различным проблемам побочного действия лекарств и устраивались оперативные совещания по методикам эффективной регистрации лекарственных осложнений. Проведенная в этом направлении работа дала результаты, и в Центр стала поступать квалифицированная информация. Некоторым базовым учреждениям Центра, активно проводящим учет и изучение побочных лекарственных реакций, согласно приказу министра здравоохранения СССР, оказывается помощь по приобретению необходимой дефицитной аппаратуры, реактивов, специального оборудования. Базовые лечебные учреждения Центра для более глубокого изучения побочного действия лекарств получают централизованно и бесплатно первые партии лекарств, внедряемые в широкую лечебную практику. Все это укрепляет взаимное сотрудничество Центра по изучению побочного действия лекарств с его базовыми лечебными учреждениями.

Поступающие из лечебных учреждений в Центр извещения о побочном действии лекарств по форме № 58-лек, утвержденной Минздравом СССР, проходят соответствующую обработку, а затем анализируются, уточняются, изучаются причины их возникновения, меры коррекции и устранения. По полученным материалам 2 раза в году Центром издаются информационные письма, в которых представляются в виде сводных таблиц и краткого анализа все зарегистрированные случаи побочного действия лекарств. При выявлении тяжелых осложнений изда-

ются специальные информационные письма, в которых описываются эти случаи и указываются возможные меры их профилактики.

Все эти издания рассылаются по Министерствам здравоохранения союзных республик и областям РСФСР для широкого ознакомления практических врачей. Накопление в Центре материала о побочном действии лекарств позволяет проводить совместно с различными научно-исследовательскими институтами специальное изучение патогенеза, клиники, лечения и мер профилактики некоторых осложнений. Результатами таких глубоких исследований являются методические рекомендации, издаваемые Управлением по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения СССР.

В процессе анализа зарегистрированных случаев побочного действия лекарственных средств появляются новые материалы, дополняющие фармакологическую и клиническую характеристику определенного препарата, ранее внедренного в широкую лечебную практику. По этим материалам Фармакологический комитет принимает решения о различных изменениях и дополнениях в инструкциях применения препаратов. В некоторых случаях хорошо изученные достоверные данные о вредном воздействии препарата на организм больного позволяют принимать решения о запрещении препарата и исключении его из номенклатуры лекарственных средств.

Таким образом, тесное сотрудничество Центра со своими базовыми лечебными учреждениями и клиниками Фармакологического комитета, с одной стороны, а с другой стороны, участие Центра в работе Фармакологического комитета создают условия для быстрой административной коррекции побочного действия лекарственных средств. Но для эффективного контроля побочного действия лекарственных средств этого мало. Необходимо, чтобы еще в период фармакологического и клинического испытания нового препарата проводились целенаправленные исследования на выявление возможных побочных эффектов препарата. Уже в первой фазе экспериментального фармакологического исследования препарата необходимо всестороннее изучение нового препарата с использованием методов, исключающих возможность вредного влияния нового химического соединения на организм.

Фармакологический комитет должен предъявлять к фармакологам, к авторам препарата полный объем требований по токсикологическому исследованию препарата. Уже в этот период автор препарата на основе всестороннего фармакологического изучения может указать на возможность возникновения тех или иных побочных реакций у больных во время кли-

нического испытания препарата. Однако зачастую авторы препарата и институты эти данные в Фармакологический комитет не представляют и складывается впечатление полной безвредности и полезности препарата.

В свое время в клиническую практику внедрялся отечественный противотуберкулезный препарат этоксид. В то время авторы этого препарата, представив его на клиническое испытание, не провели в эксперименте исследования на гематологическую токсичность, и в результате при широком использовании его в лечебной практике возникли тяжелые агранулоцитарные реакции со смертельным исходом. Этого можно было бы не допустить, если бы еще в экспериментальной фазе выявилось влияние препарата на кроветворные органы. Поэтому Фармакологический комитет в последнее время усилил контроль за качеством доклинического исследования препарата с тем, чтобы была возможность нацеливать клиницистов на выявление возможных побочных реакций во второй фазе изучения нового препарата — фазе клинических испытаний.

Как показала практика, во время клинических испытаний новых лекарственных препаратов врачи часто увлекаются эффективностью препаратов и забывают, что необходимо обращать внимание на их побочное действие. Только всестороннее строго научное изучение как положительных, так и отрицательных сторон действия препарата позволяет дать точную оценку новому лекарству. Инструкция применения препарата, рекомендуемая Фармакологическим комитетом, при разрешении использовать препарат в широкой медицинской практике должна обязательно содержать кроме показаний сведения о побочном действии, а также противопоказания. Предлагаемые Фармакологическим комитетом методики применения препаратов в широкой практике должны быть безопасными и исключать возникновение тяжелых побочных лекарственных реакций, чтобы не получалось так, как было с неомицином, канамицином, мексаформом и мексазой, когда клиницисты, увлеченные высокой эффективностью препаратов, забыли о возможных побочных реакциях и рекомендовали неправильные методики применения препаратов, использование которых вело к развитию тяжелых осложнений (глухоты, слепоты). В отношении гидроксихинолиновых производных (мексаформ, мексаза) увлечение эффективностью и пренебрежение опасностью были таковы, что начали продавать этот препарат в аптеках без рецептов, создав условия для бесконтрольного его применения. В результате этого Центром по изучению побочного действия лекарств были зарегистрированы тяжелые нейротоксические осложнения, которые во время клинических испытаний надо было предвидеть.

После проведения экспериментальных фармакологических и клинических испытаний, после рекомендации Фармакологического комитета препарат внедряется в широкую лечебную практику. В этот момент наступает третья фаза — проверка его полезных качеств и свойств из серий промышленного выпуска. Поскольку эффективность и показания препарата определены, в этой фазе особое внимание должно уделяться побочным реакциям, возникающим при широком применении партии нового препарата многим больным. Первые промышленные партии поступают в базовые лечебные учреждения Центра согласно приказу министра здравоохранения СССР централизованно и бесплатно. На эти базовые учреждения возложена задача выявить побочные реакции, уточнить методики применения препарата, определить противопоказания, совместимость с другими медикаментами и пищевыми продуктами. Эта работа важна и должна добросовестно проводиться республиканскими больницами и министерствами здравоохранения союзных республик. К сожалению, не все республиканские органы здравоохранения правильно понимают важность проведения такой работы. Общеизвестно, что при переходе от опытного к промышленному производству технология производства препарата иногда меняется, изменяя и качество препарата. В третьей фазе освоения нового препарата активное изучение его свойств должны проводить базовые лечебные учреждения Всесоюзного Центра по изучению побочного действия лекарственных средств.

Такое трехфазовое изучение новых лекарственных препаратов позволяет избежать опасных осложнений и позволяет выявить все положительные стороны препарата.

Кроме этого, Центром по изучению побочного действия лекарств проводится большая работа по сбору информации о побочном действии лекарств по зарубежным публикациям. Наиболее важные и интересные работы по этой проблеме переводятся и публикуются в ежемесячных выпусках экспресс-информации, издаваемых ВНИИМИ МЗ СССР.

Некоторые зарубежные информации содержат ценные сведения о побочном действии лекарств, помогающие в изучении фармакологических и клинических особенностей новых и старых лекарственных препаратов.

Большое значение в работе Центра по изучению побочного действия лекарств придается пропаганде знаний по этой проблеме среди практических врачей. Факты показывают, что в настоящее время уровень знаний у врачей и даже научных сотрудников по проблеме побочного действия лекарственных средств недостаточный. Многие врачи не замечают или неправильно квалифицируют возникающие у больного побочные ле-

карственные реакции. Бытует упрощенческий подход к этим осложнениям. Некоторые врачи, заметив возникшие побочные реакции, отменяют препарат и назначают другой, не сообщив об этом в Центр, не разобравшись в причинах осложнения. Все это диктует необходимость широкой пропаганды знаний патогенеза, клиники, лечения и профилактики побочного действия лекарственных средств. С этой целью, кроме хорошо известных клиницистам изданий информационных писем и методических рекомендаций, сотрудниками Центра проводятся семинары, практические конференции, делаются доклады по наиболее актуальным вопросам побочного действия лекарственных средств. Освоение относительно новой для медицинской науки проблемы побочного действия лекарственных средств должно проводиться по всем направлениям — научным, организационно-методическим и практическим. Пропаганда знаний по проблеме побочного действия лекарств подготавливает врачей к проведению эффективных мер профилактики лекарственных осложнений. Руководители лечебных учреждений при возникновении тяжелой побочной лекарственной реакции должны экстренно сообщать об этом в Центр, а на местах организовывать разборы случаев и принимать меры профилактики.

Наконец, в последнее время актуальным стал вопрос терминологии. Врачи и научные сотрудники, обращая внимание на разнообразные лекарственные осложнения, естественно, стараются дать им определения, придумывая различные термины: отрицательное действие, нежелательное действие, лекарственная болезнь, лекарственная непереносимость, лекарственная ятрогения, лекарственная реакция, вредное действие и т. п. В эту терминологию обычно вкладывается одинаковый смысл и содержание, но создается путаница в определении описываемого явления. Некоторые авторы упорно отстаивают придуманную ими терминологию, стараясь связать ее со своим именем. Все это мешает правильному пониманию проблемы. Известно, что любой термин не может охватить все стороны явления и в процессе развития учения изменяется и уточняется. Примером этого может служить введенный в 60-х годах термин лекарственная болезнь. В то время это определение играло положительную роль, фиксируя внимание врачей на возникновении лекарственных аллергических реакций.

В дальнейшем с накоплением знаний увеличилось количество разновидностей лекарственной патологии с различным механизмом патогенеза, а термин лекарственная болезнь для всех этих разновидностей продолжает существовать. Даже некоторые известные ученые в настоящее время употребляют его при описании самых различных видов лекарственной па-

тологии. Получается, что лекарственная болезнь — это неспецифические лекарственные реакции (кожная сыпь и анафилактический шок), дисбактериозы, суперинфекции, кандидомикозы, лекарственные гепатиты, агранулоцитозы, тромбозы и т. п. И когда все эти различные по происхождению лекарственные реакции называют лекарственной болезнью, не давая точного определения этому понятию, создается путаница, врачи не могут понять, о чем идет речь в той или иной статье.

В настоящее время наука о лекарственной патологии уже достаточно окрепла, чтобы каждому явлению давать свое точное название, а обобщающее определение всем видам лекарственной патологии, принятое во всех странах и понятное всем, — побочное действие лекарственных средств. Этот термин в связи с вышеизложенным должен употребляться во всех официальных и рабочих документах министерств и научных учреждений. В настоящее время все шире развиваются контакты в научных исследованиях с зарубежными учеными и поэтому необходимо употреблять единую терминологию, понятную всем.

В заключение хочется отметить, что дальнейшее развитие и решение проблемы побочного действия лекарств будет во многом определяться взаимными контактами исследователей, своевременной информацией, проведением точных лабораторных исследований патогенеза и клиники. Все это поможет выработать меры профилактики, лечения и коррекции побочных действий лекарственных средств.

ОС
Интересно
влияние лекар
го века С.
жестко обр
лекарств»
Б. Е. Вот
родилось
патологии
в арсенал
сокой био
и токсичес
возникающ
тревогу ка
За руб
Сольное ко
что в насто
ные медика
тяжелых, у
Weck, 1962;
Имеются
1970), указы
Англия, Фра
акция состав
кий уровнем
тельно выше.
что побочные

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А. С. ЛОПАТИН

Интерес медицинской общественности к побочному действию лекарственных средств возник давно. Еще в начале нашего века С. П. Боткин, И. М. Сеченов, И. П. Павлов, Н. Д. Стражеско обращали внимание на особое «нежелательное действие лекарств» у некоторых больных. В последующем усилиями Б. Е. Вотчала, И. А. Кассирского, Е. М. Тареева и других зародилось учение о вреде лекарств. Проблема лекарственной патологии в наше время стала особенно актуальной, так как в арсенал терапевтических средств вошли медикаменты с высокой биологической активностью, у которых между лечебной и токсической дозами небольшой диапазон. Побочные реакции, возникающие у больных от приема медикаментов вызывают тревогу как у врачей, так и у их пациентов.

За рубежом и у нас в стране в последнее время появилось большое количество исследований этого вопроса. Считается, что в настоящее время у 5—7% больных, получающих различные медикаменты, возникают побочные реакции, из них 1% тяжелых, угрожающих жизни (O. Idsoe, R. Willcox, A. de Weck, 1962; I. Kasik, J. Tompson, 1970; U. Steiniger, 1972).

Имеются исследования (I. Godhwani, N. Khanna, B. Madan, 1970), указывающие, что в развитых странах, таких как США, Англия, Франция и др., количество возникающих побочных реакций составляет 10—20%, а в более отсталых странах с низким уровнем медицинского обслуживания этот процент значительно выше. При внимательном учете и изучении выяснилось, что побочные реакции разной степени выраженности могут воз-

никать от приема почти всех лекарств, имеющихся в государственной фармакопее.

Особенно заметным интерес к проблеме лекарственной патологии стал в последнее десятилетие. Появились специальные исследования патогенеза и тонкие лабораторные методики диагностики побочного действия лекарственных средств. В зарубежной литературе указываются статистические данные, охватывающие огромные количества учтенных случаев побочного действия таких препаратов, как оральные контрацептивы, фенитин, нейролептики, гормональные и другие лекарственные средства (H. Brautigam, 1971; B. Barer, E. Hempel, G. Klinger, 1970; O. Nordenfelt, 1972; R. Suchenwirt, H. Häfner, I. Kutscher, 1964; H. Pequignot, 1968; E. Allander, 1969 и мн. др.).

В 18 странах были созданы национальные Центры, а при ВОЗ — Международный Центр по контролю за безопасностью лекарственных средств. В нашей стране приказом министра здравоохранения МЗ СССР № 333 также был создан Центр по изучению побочного действия лекарственных средств.

За последние 3 года Центром по изучению побочного действия лекарственных средств в базовых клиниках зарегистрировано более пяти с половиной тысяч случаев побочного действия лекарств. Основная масса побочных реакций относится к общеизвестным и достаточно хорошо изученным. Однако удалось зафиксировать и целенаправленно изучить несколько неожиданных побочных лекарственных реакций, таких как периферический паралич и потеря зрения от приема мексаформа и мексазы, ulcerогенное действие аспирина, преднизолона, резерпина, бутадiona, патология крови от этоксида, ототоксическое и нефротоксическое действие антибиотиков-аминогликозидов. Наконец, получены сведения о 165 случаях лекарственного анафилактического шока, из которых некоторое количество закончилось летально. Обо всех этих чрезвычайных случаях лекарственных осложнений медицинская общественность нами была своевременно информирована (инструктивно-методические письма, методические рекомендации, информационные письма Минздрава СССР).

В последнее время для более качественного анализа случаев побочного действия лекарственных средств появилась потребность их систематизировать. Зарубежные и отечественные исследователи (D. Laugens, 1963; P. Lamy, D. Blake, 1970; A. H. Кудрин, 1971) создали рабочие классификации побочного действия лекарств, отражающие ограниченную специфику исследований этого вопроса.

В настоящем сообщении поставлена задача проанализировать и систематизировать основные виды лекарственной патологии с клинко-патогенетических позиций и с учетом всех из-

вестных случаев побочного действия лекарств. Для этого использованы материалы Центра и многочисленные опубликованные описания лекарственной патологии, полученные нами от зарубежных исследователей.

Наиболее часто встречающимся видом лекарственной патологии является побочный фармакологический эффект, или побочная лекарственная реакция. Практическими врачами эти так называемые побочные лекарственные реакции реже всего фиксируются, так как они считаются в большинстве случаев безвредными и самопроходящими. Назначая медикамент больному, обычно стремятся воздействовать на какую-то избирательную ненормальную функцию организма, на какие-то избирательные группы рецепторов, которые тесно взаимосвязаны со многими функциями и биохимическими системами различных органов, и поэтому, оказывая лечебное действие, препарат обязательно одновременно воздействует на функции других здоровых органов, вызывая с их стороны определенные побочные реакции. У большого количества препаратов фармакологическая активность такова, что наряду с лечебным действием на больной орган или избирательную функцию неизбежно воздействие на физико-химическое и биохимическое обеспечение других органов, это вызывает побочный фармакологический эффект. Примером могут служить препараты-нейролептики, которые, оказывая психокорригирующее действие, вызывают у 40—50% душевнобольных разнообразные экстрапирамидные нарушения. Туберкулостатики изониазидового ряда наряду с прямым терапевтическим действием вызывают у больных эйфорию, приподнятое настроение. Это было использовано психиатрами и для создания нового класса препаратов-антидепрессантов, что является также примером того, как побочное действие одного препарата в определенных условиях является лечебным для некоторых больных. Побочный эффект обычно возникает при средних и особенно отчетливо при высоких, но терапевтических дозах препарата. При сверхвысоких дозах побочный фармакологический эффект в количественных и качественных проявлениях приближается к другому виду лекарственной патологии — токсичности, которая наиболее отчетливо проявляется при передозировке, т. е. при избыточном введении препарата в организм. В этих случаях резко усиливается, главным образом, прямой фармакологический эффект. Передозировка может быть абсолютная при ошибочном избыточном введении препарата и относительная, обусловленная недостаточным выведением препарата из организма из-за какой-либо патологии выделительных органов или медленной его инактивации.

Препарат может накапливаться в организме не только при дефектах выделительной функции, но и за счет своих фармакологических качеств — кумулятивных свойств.

Другим подвидом лекарственной токсичности является метаболическая токсичность. Метаболиты — продукты фармакодинамики препарата в организме — иногда бывают значительно токсичнее, чем первоначальный медикаментозный продукт. Поэтому иногда у больных возникают лекарственные осложнения не от препарата, а от его метаболитов. Например, противомаларийный и противотоксоплазмозный препарат хлорохин в организме выделяет метаболит аминохин, который вызывает токсический неврит зрительного нерва и ретинопатию (R. Stein a. oth., 1972).

Фенацетин в процессе биотрансформации выделяет метаболит 2 — гидроксифенетидин, который, накапливаясь в организме в избыточных количествах, вызывает у больных энцефалопатию, блокаду почечных канальцев и в результате уремию от нарушения обратного всасывания (O. Nordenfelt, 1972).

Особым видом лекарственной токсичности является так называемая лекарственная непереносимость. Термин лекарственная непереносимость клиницистами употребляется давно, и раньше у него был широкий диапазон. В настоящее время под лекарственной непереносимостью подразумевают повышенную чувствительность некоторых больных к определенным лекарственным препаратам, применяемым в обычных терапевтических и субтерапевтических дозах. Лекарственная непереносимость, по современным представлениям, определяется врожденным дефицитом определенных ферментов, так называемой энзимопатией, благодаря чему нарушается нормальный метаболизм медикамента в организме. Лекарственная непереносимость часто бывает аутосомным доминантным признаком, передающимся по наследству. Примером лекарственной непереносимости могут служить больные с наследственным эритроцитарным дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. У них при приеме лекарств, обладающих окислительными свойствами (анальгетики, сульфаниламиды и др.), возникает острый внутрисосудистый гемолиз с последующей недостаточностью почек (K. Chudh, B. Sharma a. oth., 1973).

В эту же группу наследственных расстройств, способствующих возникновению побочного действия лекарственных средств, нам кажется правомерным включить лекарственную идиосинкразию. Под этим термином в настоящее время исследователи подразумевают врожденные генетически обусловленные нарушения иммунных процессов, на основе которых возникают гиперэргические реакции от избирательных лекарственных средств.

Последние годы характеризуются производством большого количества эффективных биологически активных химиотерапевтических средств и резкой химизацией населения и внешней среды. Эти факторы способствуют развитию такого характерного вида лекарственной патологии, как нарушения иммунных процессов организма. Разновидностями лекарственных нарушений иммунных процессов являются: а) аллергические реакции (по данным Центра 70% учтенной лекарственной патологии); б) привыкание и толерантность; в) снижение сопротивляемости к инфекциям; г) влияние на воспалительные и репаративные процессы.

Наиболее часто нарушения иммунных процессов происходят от приема антибиотиков и сульфаниламидов, цитостатиков, гормональных средств и иммунодепрессантов (Г. П. Шульцев, 1967; A. Libov, 1966; D. Kobyletzki, 1968; I. Godhwani, N. Khanpa, B. Madan, 1970; Ю. П. Бородин, 1971).

Хорошо изученный в лабораторных условиях, но в клинической практике редко диагностируемый вид побочного действия лекарств представляет патологическое воздействие на клетку, ее функции и деление. Подвидами этой лекарственной патологии являются тератогенное и мутагенное действие, вызывающее врожденные уродства (P. Lambert, 1973; B. Leveque, 1968; H. Rosenbaum, 1973), канцерогенное действие, вызывающее злокачественный рост клеток, цитолитическое действие, когда медикамент избирательно разрушает отдельные клетки организма, вызывая холестатические гепатиты, нефриты и нефрозы, гемолитические желтухи (A. Marcelli-Barge, A. Benajam, 1972; N. Wisch et al., 1973; I. Cazenave et al., 1973).

На основе нашего материала нам кажется целесообразным в медицинской практике выделять отдельным видом лекарственной патологии осложнения способов введения препаратов. Известно, что эффективность любого препарата зависит от способа введения его в организм. Способов введения медикамента в организм много, и каждый имеет свои особенности. В одних случаях физико-химические свойства препарата позволяют вводить его только внутрь, в других — только внутримышечно, а в третьих — только внутривенно. Иногда по незнанию или халатности вместо внутримышечного введения делают внутривенное или наоборот. Примером могут служить присланные в Центр извещения об осложнениях, возникших после эндолюмбального введения канамицина 3 мужчинам. В результате у всех развился поперечный миелит с вялым парализмом нижних конечностей. При осложнениях способа введения препарата в большинстве случаев на первое место выступает раздражающий эффект и в результате

возникают дерматиты, асептические инфильтраты, флебиты и перифлебиты, гастриты, глосситы, трахеиты и т. д.

Последнее время с широким внедрением в практику гормональных средств появилась характерная лекарственная патология, обусловленная воздействием на основные обменные функции организма. Нарушения гормональной регуляции жизненных процессов происходят от приема глюкокортикоидов, стероидных, тиреоидных гормонов, главным образом, в сторону угнетения саморегулирующих механизмов гормонообразования. Общеизвестен факт нарушения калие-натриевого баланса под влиянием диуретических препаратов. У больных возникает гипокалиемия, которая способствует возникновению нарушений сердечной деятельности (Н. Burmeister, Н. Ohmeier, R. Baethre, 1972).

По данным N. Dennis (1972), длительная противосудорожная терапия (хлорокон, гексамидин) вызывает дефицит кальция и фосфора, что может привести к повышенной ломкости костей. Нарушения обменных функций организма в некоторых случаях происходят также от приема психотропных средств, особенно нейролептиков.

Таким же новым видом лекарственной патологии, возникшей после широкого внедрения в практику высокоактивных антибиотиков и других антимикробных средств, является изменение экологии патогенных и сапрофитных микробов организма. В результате лекарственного воздействия на баланс микрофлоры организма развиваются хорошо известные всем дисбактериозы, суперинфекции и кандидомикозы.

Особенно обстоятельно клиницистами и фармакологами в настоящее время изучается лекарственная патология, вызываемая взаимодействием лекарств при комбинированном применении. К этому виду побочного действия относятся химико-физическое взаимодействие и взаимодействие лекарств в организме. Патологические реакции в организме могут возникать от нарушений всасывания, метаболизма, распределения лекарств в организме и на местах рецепции. При нежелательном взаимодействии лекарств происходит уменьшение или увеличение их фармакологической активности и возникновение в некоторых случаях новых неожиданных эффектов. Недопустимые комбинации лекарств в настоящее время изучены недостаточно. Однако уже теперь можно определенно говорить о недопустимости сочетания ингибиторов МАО с трициклическими антидепрессантами, некоторыми нейролептиками и пищевыми продуктами.

Туберкулостатики изониазидового ряда проявляют повышенное нейротоксическое действие под влиянием бутадiona и ослабляют свое прямое терапевтическое действие под воздействием пиридоксина, никотинамида и глютаминовой кислоты.

В приведенной классификации основных видов побочного действия лекарственных средств мы стремились как можно полнее представить известную в настоящее время лекарственную патологию. Возникающие в клинической практике лекарственные осложнения не всегда могут укладываться в рамки указанной схемы, во-первых, из-за недостаточного знания патогенеза некоторых клинических проявлений побочных реакций, во-вторых, из-за настаивания на клинику побочной реакции проявлений основной болезни пациента, и, в-третьих, из-за смешанного характера клинических проявлений лекарственной патологии. Смешанные лекарственные реакции в клинической практике довольно часто встречаются и для практического удобства могут быть выделены в отдельный особый вид лекарственной патологии. Очень часто, особенно при лечении туберкулостатиками, токсические проявления маскируются возникающими аллергическими реакциями. В этих случаях клиницистам бывает трудно дифференцировать возникшую патологию и они определяют ее как токсико-аллергическую. Кроме этого, при комбинированном лечении могут возникать от одного препарата токсические, а от другого — аллергические реакции.

В заключение хочется отметить, что несомненно в будущем по мере накопления наших знаний приведенная классификация будет уточняться и совершенствоваться. Это естественно и необходимо для дальнейшего развития учения о лекарственной патологии.

О ЗНАЧЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Г. А. УЛЬЯНОВА, В. К. ЛЕПАХИН

Прогресс медицинской науки, особенно таких ее областей, как фармакология, фармация, биохимия, органическая химия, привел к созданию огромного количества лекарственных средств. Число эффективных, обладающих высокой биологической активностью препаратов постоянно возрастает. Вместе с тем возрастает количество побочных эффектов и отравлений, связанных с использованием лекарственных средств. Это объясняется тем, что практически не существует лекарств с абсолютно избирательным действием. Оказывая влияние на тот или иной больной орган или патологический процесс, лекарственный препарат одновременно действует и на другие органы и ткани, вызывая более или менее выраженные изменения в них. Многие исследователи считают, что количество и тяжесть побочных эффектов возрастают прямо пропорционально эффективности препаратов. В связи с этим очевидна необходимость тщательного всестороннего изучения всех свойств веществ, используемых в качестве лекарственных средств. Особенно это касается новых препаратов, свойства которых изучены недостаточно, опыт применения которых еще невелик.

К сожалению, при введении в медицинскую практику новых лекарств не всегда можно предсказать все побочные эффекты, возникновение которых возможно при использовании их для лечения того или иного заболевания. Однако многие побочные эффекты можно предвидеть и предупредить, исходя

из данных, полученных при экспериментальном изучении препаратов.

В связи с этим особенно важное значение приобретает тщательная разработка методов фармакологического и токсикологического экспериментального изучения новых лекарственных средств.

Большая роль в деле организации разработки таких исследований и контроля за их выполнением принадлежит административным органам здравоохранения, регулирующим процесс внедрения новых медикаментов в медицинскую практику. В Советском Союзе такими органами являются Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР и его Фармакологический комитет. Этими организациями разработаны и утверждены требования к документации, предъявляемой для получения разрешения на клинические испытания новых лекарственных средств.

Специальный раздел этих требований посвящен токсикологическому изучению безопасности применения предлагаемых препаратов. Экспериментальное токсикологическое исследование должно показать степень безопасности применения препарата, а также ориентировать проводящих его клиническое изучение врачей в отношении возможных побочных эффектов данного препарата и мер по их предупреждению и лечению.

Доклиническое изучение безвредности препаратов проводится в несколько этапов. Прежде всего изучается острая токсичность. С этой целью устанавливают среднюю дозу, при которой препарат вызывает гибель 50% экспериментальных животных после однократного применения его. Это так называемая смертельная доза — LD_{50} . LD_{50} определяется на 2—3 видах животных в той лекарственной форме и при тех способах применения, которые предполагается использовать в клинике. После введения животным LD_{50} препарата наблюдают симптомы и признаки отравления. Наблюдение проводят в течение недели. Во время изучения острой токсичности важно установить возможные причины гибели животных. При этом большое значение имеет фактор времени. Гибель животных в течение первых минут и часов может указывать на влияние препарата на жизненно важные центры, гибель в течение 2—3 дней свидетельствует о повреждающем действии изучаемого средства на ткани.

Величина LD_{50} дает первое представление о безвредности нового лекарственного средства. Определив LD_{50} и сравнив ее со средней терапевтической дозой (ED_{50}), устанавливают широту терапевтического действия, или индекс безопасности нового лекарства.

При исследовании острой токсичности можно получить так-

же первое представление о всасываемости препарата. Об этом свидетельствует сравнительная величина ЛД₅₀ препарата при введении его внутрь и парентерально.

При изучении нового препарата определенной фармакологической группы токсичность его устанавливают сравнительно с токсичностью известных препаратов этой группы.

После установления острой токсичности приступают к изучению токсичности препарата при длительном введении.

Хроническую токсичность определяют на 2—3 видах животных, из которых хотя бы один не относится к грызунам.

Исследуемое средство нужно вводить не менее чем в двух дозах, одна из которых должна быть немного больше терапевтической дозы, а другая — такой, при которой препарат оказывает явное токсическое действие на экспериментальных животных. Для сравнения необходимо иметь контрольную группу, получающую индифферентное вещество.

До начала исследования хронической токсичности определяют общее состояние животных, изучают состав крови, мочи, функцию печени и ряд биохимических показателей. В процессе изучения хронической токсичности проводят периодически исследования функционального состояния всех жизненно важных систем и органов — дыхания, сердечно-сосудистой системы, крови, печени, почек, эндокринных желез. Кроме того, регистрируют изменения веса животных, их поведения.

После окончания опыта часть животных забивают и производят патоморфологическое исследование внутренних органов. Оставшихся в живых животных наблюдают в течение месяца с целью выявления дополнительных изменений или процесса восстановления функции всех органов. При изучении хронической токсичности особое внимание следует обращать на функцию тех органов, которые больше всего подвержены повреждающему действию препаратов, подобных испытываемому.

Продолжительность хронического токсикологического исследования зависит от предполагаемой продолжительности введения человеку. Минимальные сроки такого исследования приведены в таблице I.

Таблица I

Зависимость продолжительности изучения хронической токсичности препарата от предполагаемого курса применения его больным

Предполагаемый срок применения в клинике	Минимальный срок ежедневного введения в эксперименте
1—3 дня	10 дней
10—15 дней	30 дней
более 15 дней	2—6 месяцев

Требования к срокам изучения хронической токсичности в разных странах неодинаковы. Так, например, в Чехословакии при исследовании хронической токсичности новых лекарственных средств минимальные сроки введения животному составляют для препаратов, предполагаемая продолжительность введения которых человеку 1—3 дня — 1 неделю; при курсе лечения 1 неделя — 1 месяц; при курсе 1 месяц — 3 месяца; более чем 1 месяц — 6 месяцев. В Великобритании для препаратов со сроком применения 1—3 дня требуют при исследовании хронической токсичности вводить препарат не менее чем 1 месяц. Считают, что в течение такого срока должны проявиться морфологические изменения, если препарат способен их вызывать. В США этот срок короче. Он составляет 2 недели для препаратов, предназначенных для приема внутрь и парентерального введения, и 5 дней — для наружно применяемых средств. Максимальный срок изучения хронической токсичности длительно используемых препаратов в США — 1 год для всеядных животных и 18 месяцев для грызунов. В Великобритании считают достаточным сроком для изучения таких препаратов 6 месяцев (А. Ноэль, 1973).

Несмотря на некоторые различия в требованиях органов здравоохранения разных стран, общим является требование проведения изучения хронической токсичности новых лекарственных средств в течение срока, значительно превышающего предполагаемый курс использования их в клинике.

Отчет об исследовании безвредности препарата должен содержать сведения о местном (раздражающем) действии его. При этом необходимо исследовать раздражающее действие на ткани на месте введения препарата с обязательным гистологическим изучением тканей. Для препаратов, вводимых в вену, кроме того исследуется влияние на свертываемость крови и на отсутствие гемолитического действия.

Весьма важным и ответственным разделом экспериментального изучения безвредности нового лекарственного средства является исследование его канцерогенного действия. Поскольку длительные опыты, связанные с испытанием на канцерогенность, практически невозможно проводить со всеми вновь предлагаемыми препаратами, то в настоящее время такое изучение требуется только для средств, подозреваемых на наличие у них канцерогенной активности (сходство строения с известными канцерогенными веществами), либо для лекарств, предлагаемых для длительного применения. Необходимо также изучать канцерогенность препаратов с неизвестным ранее химическим строением.

В последнее время все большее внимание исследователей и контролирующих организаций привлекается к изучению те-

ратогенных и эмбриотоксических свойств лекарственных препаратов. Особенно четко необходимость таких исследований проявилась в 1962 году, когда разразилась катастрофа с талидомидом. В настоящее время исследования на отсутствие тератогенного эффекта должны обязательно проводиться для препаратов, которые предназначены для применения беременным. Однако нам кажется недостаточным требование изучать тератогенное действие только для новых лекарственных средств, рекомендуемых для применения в акушерской практике. Исследованиями последних лет установлено, что тератогенными свойствами обладают многие препараты из различных фармакотерапевтических групп. К их числу относятся такие широко применяемые средства, как салицилаты, инсулин, имизин и многие другие.

Тератогенное действие препаратов из других групп часто недооценивается. Это связано, по-видимому, с тем, что не всегда возможно точно установить причины возникновения аномалий развития плода, а также с тем, что проявление повреждающего воздействия препарата на плод может быть значительно отставлено во времени. Так, например, Н. Friebel (1973) установил, что у 20-летних женщин, матери которых во время беременности принимали диэтилstilбестрол, гораздо чаще, чем у контрольной обследованной группы, обнаруживались случаи вагинальной аденокарциномы. Вполне вероятно, что существует еще целый ряд пока еще не известных поздних проявлений тератогенного действия различных лекарственных средств.

В связи с этим нам кажется необходимым проведение экспериментального изучения тератогенных свойств не только для препаратов, целенаправленно предлагаемых для применения в акушерской практике, но и для всех новых лекарственных средств, применение которых возможно при беременности. Это в первую очередь психотропные средства, снотворные, противорвотные, ненаркотические анальгетики.

В клинической практике для лечения того или иного заболевания очень редко используется изолированно один препарат. Как правило, больной получает 2—3, а иногда и гораздо больше лекарств. Между тем известно, что при совместном применении многих лекарственных средств очень часто имеет место их взаимодействие, результат которого без специальных исследований предсказать невозможно. Появившееся в последнее время огромное количество работ, посвященных взаимодействию лекарств, свидетельствует о необходимости проведения доклинического изучения взаимодействия нового препарата с лекарственными средствами, сочетанное применение с которыми наиболее вероятно в клинике. При этом весьма существенным является установление механизма взаимодейст-

вия лекарств, который может быть чисто химическим, может быть связан с изменением всасываемости, взаимодействия с белками плазмы крови, метаболизма, распределения в организме, конкуренции за специфические рецепторы, с изменением выделения препаратов. Взаимодействие лекарственных средств может уменьшить или увеличить специфическую активность и токсичность препаратов, привести к изменению желательных и побочных эффектов их.

Например, для ингаляционных наркотиков целесообразно установить возможность их комбинации со средствами премедикации, с другими ингаляционными и неингаляционными наркотиками, с миорелаксантами, средствами реанимации. При изучении нового бронхолитического средства необходимо изучить возможность его комбинации с адреномиметическими, холинолитическими и спазмолитическими средствами. При исследовании нового анестезирующего средства следует установить его свойства при совместном применении с другими ингаляционными и неингаляционными наркотическими средствами, миорелаксантами, средствами нейролептанальгезии и реанимации.

При изучении свойств нового лекарственного препарата практический интерес представляет исследование влияния его на активность ферментов, метаболизирующих лекарственные средства. В случае, если препарат снижает активность этих ферментов, необходимо проявлять особую осторожность при комбинации его с другими лекарствами.

Весьма существенными не только в плане применения лекарства, но и в плане предупреждения и лечения возможных отравлений являются сведения о биоусвоении и фармакокинетике препарата. Естественно, что, имея четкие представления о всасывании, распределении в организме, метаболизме и выделении лекарственного средства, можно с большей надежностью предвидеть возможные осложнения и проводить более рациональную терапию их.

Учитывая большую важность проблемы медикаментозных отравлений, Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР и Фармакологический комитет ввели в последнее время требование разработки реанимационных мероприятий при экспериментальном отравлении животных новыми препаратами. Согласно этим требованиям при токсикологическом изучении новых лекарств экспериментаторы должны установить причины гибели животных при введении им токсических доз препаратов, разработать и экспериментально проверить мероприятия по специфическому и неспецифическому лечению отравлений, вызванных новыми препаратами. Эти данные должны быть получены к моменту

разрешения клинических испытаний препаратов и внесены в инструкцию по клиническому испытанию каждого нового лекарственного средства. Такие сведения позволят проводящим испытания нового препарата врачам в случае передозировки препарата или введения его человеку с повышенной чувствительностью к нему проводить рациональную терапию полученного отравления. Впоследствии эти рекомендации вносятся в инструкцию по применению лекарственного средства.

Таким образом, правильно организованное и тщательно проведенное доклиническое токсикологическое исследование нового лекарственного препарата должно показать возможность проведения клинических испытаний его с точки зрения безопасности для человека, а также ориентировать проводящих испытание врачей в отношении токсичности препарата и возможных побочных эффектов его.

Строгое выполнение требований Фармакологического комитета Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР, предъявляемых к токсикологическому изучению новых препаратов, позволит предвидеть и предупредить возникновение многих побочных эффектов при использовании новых лекарств в клинической практике.

О НЕКОТОРЫХ
ЛЕКАРСТВАХ

Как известно, известно о фактах связанных с ним, связанных с человеческими страницами с момента производства и годы принесла связанных с В некоторых и они вошли в (например, тр 1937 г., ко вится понятны вельных средств ской обществен нодатель

Первым та
призванные та
ного побочного
пишесвым про
(Federal Food
США в 1938 го
* Действ
продукта
еда

В 1938 г. Действование
продуктам 1906 г.
вали безопасности
ых средств. Они
препарата, чем выпу
трежде, чем эффекти
лечивали эффект
как обман

О НЕКОТОРЫХ ВОПРОСАХ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ США

О. Б. УТКИН

Как известно, периодическая печать США регулярно сообщает о фактах побочного действия лекарственных средств и связанных с ними несчастных случаях, часто сопровождающихся человеческими жертвами. Подобные сообщения не сходят со страниц американской прессы вот уже несколько десятилетий с момента начала бурного развития фармацевтического производства в США (годы 1-й мировой войны). Прошедшие годы принесли американцам множество несчастных случаев, связанных с побочным действием лекарственных препаратов. В некоторых из них число жертв исчислялось сотнями жизней, и они вошли в историю Америки как «национальные трагедии» (например, трагедия с сульфаниламидным эликсиром в октябре 1937 г., когда погибло более 100 человек). Отсюда становится понятным, почему вопрос о побочном действии лекарственных средств всегда находился в центре внимания американской общественности, медицинских, правительственных и законодательных кругов.

Первым законодательным актом, который определил меры, призванные гарантировать безопасность потребителя от вредного побочного действия лекарств, стал федеральный Закон по пищевым продуктам, лекарственным средствам и косметике (Federal Food, Drug and Cosmetis Act), принятый Конгрессом США в 1938 году.*

* Действовавший до 1938 года Закон по пищевым и лекарственным продуктам 1906 г. и ряд других законодательных положений не гарантировали безопасность потребителя от вредного побочного действия лекарственных средств. Они не содержали положений, обязывающих производителя препарата получить убедительные доказательства безопасности препарата прежде, чем выпустить его на рынок. Эти законодательные акты не обеспечивали эффективной борьбы даже с такими грубыми злоупотреблениями, как обман и фальсификация в рекламировании препаратов.

Вопрос о побочном действии лекарственных средств был лишь одним из аспектов многочисленных норм и правил, устанавливаемых этим законом с целью осуществления регулирования в общегосударственном масштабе процесса производства и торговли лекарственными препаратами. Этот закон, дополненный в последующие годы рядом существенных поправок, и по настоящее время является основным федеральным законом США, действующим в сфере лекарственных средств.

В законодательстве США в том виде, в котором оно существует в настоящее время, вопросу побочного действия препаратов уделяется весьма важное место. В соответствии с § 130.13a Свода федеральных законов США (CFR) * все сведения о неблагоприятных для человека эффектах лекарственных средств должны быть незамедлительно представлены Администрации по пищевым и лекарственным продуктам (FDA) ** для изучения и принятия решения о дальнейшей судьбе препарата. Побочным действиям лекарственных средств уделяется внимание на протяжении всего существования лекарственного средства. Согласно закону, еще до начала клинического изучения нового препарата, направляя в FDA ходатайство о разрешении провести клинические испытания, Investigational New Drug Application (IND), организатор изучения препарата (обычно какая-либо фармацевтическая компания), обязан изложить в разделе 7 этого ходатайства соображения о возможных побочных эффектах, вытекающие из предшествующего изучения препарата, опыта его применения (если таковой имеется) или опыта применения родственных препаратов. В случае, если FDA даст разрешение на проведение клинических испытаний, все материалы, содержащиеся в этом разделе, будут переданы специалистам, которые будут проводить клиническое изучение препарата.

Таким образом, вопрос о побочном действии лекарственного средства начинает изучаться еще до начала клинических испытаний. В дальнейшем этот аспект изучения препарата постоянно находится в поле зрения исследователей, организаторов испытаний, FDA. В ходе клинических испытаний, которые про-

* CFR — Code of Federal Regulations — перечень и толкование основных законодательных норм и правил, периодически публикуемых департаментами и агентствами федерального правительства США в соответствии с принятыми Конгрессом законодательными положениями.

** FDA — Food and Drug Administration — Администрация (Управление) по пищевым и лекарственным продуктам. Управление входит в состав Департамента (министерства) здравоохранения, образования и социального обеспечения и является центральным звеном государственной системы контроля лекарств в США.

водятся в три фазы * (концепция трех фаз клинических испытаний была разработана и введена в действие FDA), любые обнаруженные побочные эффекты должны быть тщательно запротоколированы и сообщены FDA в виде составной части периодических отчетов о ходе изучения препарата, которые регулярно направляются Администрации организаторами испытаний. Расширенные клинические испытания в III фазе, как правило, приводят к выявлению большего по сравнению с I и II фазами числа побочных эффектов, все данные о которых должны тщательно учитываться. В целях строгого документирования все данные о побочных действиях, полученные в ходе III фазы испытаний, заносятся в специальную форму FD—1639.

Исследователь должен по возможности заполнять эти формы отдельно на каждого пациента, у которого обнаружен данный побочный эффект, а не объединять в одном документе данные о каком-то определенном побочном эффекте, наблюдаемом у разных пациентов. Вместо форм FD—1639 организаторы испытаний могут представлять в FDA обобщенные документы, являющиеся результатом обработки данных на ЭВМ, при условии соблюдения всех необходимых требований, предъявляемых к подобному обобщению.

В случае появления необычных или очень серьезных побочных эффектов исследователь, проводящий испытания, в соответствии с законодательством должен немедленно информировать об этом организатора изучения препарата, который в свою очередь обязан в течение 15-дневного срока уведомить об этом FDA.

Документом, в котором обобщаются все данные о неблагоприятных эффектах, связанных с применением препарата, полученные в ходе его изучения, является прошение о разрешении поставлять в междугосударственную торговлю новое лекарст-

* I фаза — фаза изучения безвредности нового средства для человека и изучения клинической фармакологии. На этой стадии новое лекарство впервые применяется на человеке, причем здесь для изучения используются взрослые здоровые люди — добровольцы.

II фаза — фаза, в ходе которой продолжаются и углубляются все направления исследований, начатые в I фазе, но на первое место выступает задача определения и изучения клинической эффективности препарата.

III фаза — фаза, в ходе которой организаторы испытаний стремятся обеспечить требуемые законодательством «существенные доказательства» эффективности лекарственного средства. На этой стадии проводится широкое применение препарата на сотнях и тысячах пациентов в целях получения аргументированных и убедительных доказательств эффективности нового препарата. Если фаза I и II непродолжительны, то III фаза обычно длительная, в пределах 1 года — 2 лет, а иногда и больше. (§ 130, 3, Code of Federal Regulations, Title 21, Revised as of January 1, 1971).

венное средство, New Drug Application (NDA) *, подаваемое в FDA фармацевтической фирмой — организатором изучения препарата. В NDA в разделе 3 должны быть приведены данные о всех побочных эффектах лекарственного средства и сообщения исследователей об их значимости и серьезности. Эти данные должны быть представлены в виде таблиц с указанием пола пациентов, их возраста, а также дозировки препарата. В этом разделе должны быть приведены факты приостановки (если таковые имелись) по каким-либо причинам применения препарата для лечения того или иного пациента. Здесь же должны быть указаны имена исследователей, проводивших испытания, и даны ссылки на тома и страницы заявки NDA, где может быть найдена полная информация по данным вопросам.

Особо должны быть указаны те неблагоприятные действия лекарственного препарата, которые рассматриваются авторами как побочные действия, непосредственно связанные с препаратом.

В разделе 4 NDA авторы приводят образцы предполагаемых этикеток для упаковки препарата и инструкций к его применению. Здесь должно быть указано, о наличии каких побочных эффектов лекарства его производители предполагают предупредить врача и пациента в этих инструкциях и этикетках.

Таким образом, FDA, принимая решение о разрешении выпуска в междуштатную торговлю нового лекарственного средства, располагает наряду с другой обширной информацией полными данными о побочном действии нового препарата, накопленными к этому моменту.

С выходом нового лекарства на рынок круг пациентов, которые начинают принимать этот препарат, значительно расширяется. Вместе с этим значительно увеличивается возможность проявления новых, не раскрытых ранее, побочных эффектов. В соответствии с законодательством США ответственность производителя препарата за его безопасность и эффективность не кончается с выходом препарата на рынок. Законодательство обязывает производителя лекарственного средства тща-

* Ходатайство NDA направляется в FDA в соответствии с положением федерального Закона по пищевым продуктам, лекарственным средствам и косметике о том, что «никто не должен поставлять в междуштатную торговлю какое-либо новое лекарство, если не получено разрешение на его применение, заявление на которое было подано согласно пункта (b), относительно такого лекарства». (Цит. по сборнику "Compilation of Selected Public Health Laws", U. S. Government printing office, Washington, February 1969, Federal Food, Drug and Cosmetic Act as amended, Chapter V, section 505a). Пршение NDA должно состоять из 13 разделов, в которых производитель препарата должен осветить ход и условия изучения препарата и привести «полные отчеты о проведенных исследованиях, доказывающие безвредность и лечебную эффективность данного лекарства».

но учитывать новый клинический опыт применения препарата (в том числе его побочные действия) и информировать об этом FDA в виде регулярных отчетов каждые три месяца в течение первого года после начала торговли препаратом, каждые шесть месяцев в течение второго года и ежегодно во время всего последующего пребывания лекарства на рынке. Законодательство предусматривает экстренные доклады (в течение 15 дней) производителя FDA в том случае, если обнаружатся неожиданные или серьезные побочные эффекты, факты проявления токсичности препарата, сенсibilизированности организма к препарату или факты отсутствия фармакологического эффекта, ожидаемого от лекарственного средства.

Наряду с описанным порядком информации FDA о побочных эффектах препаратов законодательство предусматривает право прямого обращения врачей, имеющих дело с тем или иным лекарством, в FDA с сообщением о выявленном побочном действии. FDA рассматривает это как составную часть своей общей «Системы информации о неблагоприятном опыте применения лекарственных средств» *. Конкретно учетом и анализом сведений о побочных реакциях медикаментозного лечения занимается секция координации научных исследований и Центр информации о побочных действиях, входящие в Бюро лекарств FDA.

Итак, законодательство США предусматривает три стадии изучения побочного действия лекарственных препаратов и контроля за ним со стороны правительственных органов:

1. Стадия доклинического изучения препарата. Законодательство обязывает производителя лекарства еще до первого применения препарата на людях тщательно собрать и проанализировать все данные о возможных побочных эффектах и представить эту информацию в FDA. Это дает FDA возможность сделать конкретные рекомендации по проведению клинических испытаний, а в некоторых случаях принять решение об их запрете (если побочные эффекты очень серьезны и опасны).

2. Стадия клинических испытаний. Законодательство предусматривает изучение побочного действия как один из важнейших аспектов клинического изучения препарата, с одной стороны, а с другой стороны, устанавливает строгую систему контроля за ходом этого изучения со стороны FDA.

3. Стадия поступления препарата на рынок и его широкого применения.

Относительно всей этой стадии, всего времени пребывания препарата на рынке в законодательстве предусмотрены меры

* "FDA approval of new drugs" U. S. Government printing office, November, 1971, p. 9.

по непрерывному изучению побочного действия, причем непосредственное участие в этом изучении FDA носит более активный характер.

Если относительно первых двух стадий (доклинического и клинического изучения препарата) нам не удалось отыскать каких-либо указаний об активном сборе FDA данных о побочных действиях (помимо получения тех данных, которые представляются организаторами испытаний), то относительно третьей стадии (пребывание препарата на рынке) такие указания имеются.

С чем же связан тот факт, что при наличии такой строгой системы контроля за побочным действием лекарств в периодической печати США постоянно публикуются материалы о несчастных случаях, вызванных побочным действием лекарственных препаратов?

По всей видимости с тем, что в капиталистическом обществе наличие даже тщательно разработанного и строгого законодательства далеко не всегда обеспечивает надежную защиту потребителя от злоупотреблений некоторых фирм, тем более что в данном случае речь идет о такой специфической области, как производство лекарственных средств, где любые, даже малые, злоупотребления могут привести к большим человеческим жертвам.

МЕД

Врачебный
лет ни одной гр
не наблюдалось
F. Rouher, P. S
oth., 1973; Ph. T
ние нервной сис
в структуру лек
кой поражения
тология нервно
лекарствен
широком диапа
аггестических
тройных средст
тив—26—27%;
но-сосудистых с
ный лами, показ
ментозных пора
тельность и исхо
телью к произво
выявляя диагнос
добиться полног
ление диагности
способность
ения в более по
кую инвалидиза
фактами нервной

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

И. Г. ЛАВРЕЦКИЙ

Врачебный опыт свидетельствует о том, что практически нет ни одной группы лекарственных осложнений, при которых не наблюдалось бы поражения нервной системы (R. Doll, 1971; F. Rouher, P. Sole, 1971; A. M. Rapoport, 1972; J. Corberand a oth., 1973; Ph. Thibault, 1973). В большинстве случаев поражение нервной системы носит фрагментарный характер и входит в структуру лекарственного осложнения наряду с синдроматикой поражения других органов и систем. В 19,2% случаев патология нервной системы составляет ядерный симптомокомплекс лекарственного осложнения. Этот показатель варьирует в широком диапазоне в различных группах лекарственных и ди-агностических средств, достигая, например, в группе психотропных средств 28—32%; противотуберкулезных препара-тов — 26—27%; противоопухолевых препаратов — 11%; сердеч-но-сосудистых средств — 1,5%. Специальный анализ, проведен-ный нами, показал, что своевременность диагностики медика-ментозных поражений нервной системы определяет продолжи-тельность и исход лекарственного осложнения. Так, примени-тельно к производным 8-гидроксихинолина оказалось, что пра-вильная диагностика осложнения в первые 48 часов позволяла добиться полного его регресса в течение 2 недель. Если ослож-нение диагностировалось на 3—5 сутки, временная нетрудоспо-собность больных составляла 4—6 месяцев. Выявление ослож-нения в более поздние сроки обусловило частичную или пол-ную инвалидизацию больных с тяжелыми резидуальными де-фектами нервной системы.

В связи с изложенным мы решили систематизировать данные о характере клинических проявлений, их частоте, динамике течения и механизме развития наиболее распространенных форм поражения нервной системы медикаментозной этиологии. Исходя из топики-нозологического признака, такая систематизация может быть представлена следующим образом.

I. Острые медикаментозные энцефалопатии или энцефалитические реакции.

II. Подострые и хронические медикаментозные энцефалопатии:

- а) с диффузным поражением мозга;
- б) с очаговым поражением мозга:
 - 1) с преимущественным поражением коры головного мозга;
 - 2) с преимущественным поражением стрио-паллидо-нигральной системы;
 - 3) с преимущественным поражением мозжечка;
 - 4) с преимущественным поражением гипоталамической области.

III. Медикаментозные поражения периферической нервной системы (нейропатии, полинейропатии).

IV. Медикаментозные поражения нервно-мышечной системы (синдромы миопатии и миастении).

V. Медикаментозные миелиты и энцефаломиелиты.

VI. Медикаментозная подострая миело-оптическая нейропатия.

VII. Сосудистые поражения нервной системы медикаментозной этиологии.

VIII. Медикаментозные психопатологические нарушения.

IX. Медикаментозные нарушения ликвородинамики.

X. Вегетативные нарушения медикаментозной этиологии.

Частота острых медикаментозных энцефалопатий возросла в последнее пятилетие в 4,7 раза (J. Rinaldi a. oth., 1973). Клинически эта группа отличается полиморфизмом проявлений и характеризуется развитием своеобразных форм галлюцинозов, нарушений чувствительности, различных вариантов судорожного синдрома (эпилептиформные припадки, миоклонии, эпилепсия Джексона и др.), преходящих нарушений слуха и зрения, стертых или выраженных форм менингеального синдрома, афатических, апрактических нарушений, кризов ликворной гипертензии. Этот тип лекарственных патологических реакций имеет в своей основе нарушения ликвородинамики, стимуляцию эпилептогенной активности мозга, развитие отека-набухания мозга. С наибольшим постоянством острые медикаментозные энцефалопатии вызывают пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, циклосерин, изониазид, производные фенотиази-

на, кортикостероиды, резерпин, кардиотонические средства, гексамидин, ксантины.

В редких случаях энцефалитические реакции возникают при приеме альфаметилдопа, билигноста, пиперазина, лидокаина, фторотана.

Медикаментозные энцефалопатии с диффузным поражением головного мозга стали наблюдаться реже, что находится в прямой зависимости от повышения терапевтического уровня врачей всех специальностей (Р. R. Kochler, 1968). Клинически эта разновидность лекарственной патологии характеризуется злокачественной гипертермией, последовательной трансформацией фаз нарушения сознания (сопор, ступор, кома), формированием менингеального синдрома. В течение последующих 48—56 часов развиваются центральные параличи конечностей и черепно-мозговых нервов, экстрапирамидные расстройства, стволовая симптоматика, бульбарные нарушения. Практически все осложнения этого типа имеют летальный исход. Примечательно, что диффузные медикаментозные энцефалопатии возникают преимущественно у лиц с сопутствующими инфекционными заболеваниями или при лекарственной непереносимости, что особенно отмечено нами при применении мажептила и гризеофульвина.

Медикаментозные энцефалопатии с преимущественным поражением коры головного мозга имеют ограниченное распространение и, по нашим данным, составляют не более 0,7% всех случаев медикаментозных поражений нервной системы. Очаги поражения локализуются в различных участках коры головного мозга, обуславливая моносимптомность клинических проявлений: сенсорные или моторные джексоновские припадки, изолированные афатические и апрактические нарушения, контралатеральные монопарезы конечностей. При этом динамика отдельных симптомов и тяжесть общего состояния зависят от дозы препарата, длительности его приема, а также от возраста больных. Указанные нарушения зарегистрированы нами при лечении ноксироном и пенициллином. В зарубежной клинической практике эта патология наблюдается при лечении талидомидом, который продолжает назначаться по строгим медицинским показаниям, в связи с выявленной эффективностью препарата при лепре и наличием иммуно-депрессивного действия (E. Gibbels, 1967).

Медикаментозные энцефалопатии с преимущественным поражением экстрапирамидной системы стали распространенными осложнениями в связи с введением в клиническую практику психотропных средств, особенно нейролептиков. До настоящего времени сведения о связи между продолжительностью лечения, дозой препарата, частотой и тяжестью экстрапира-

мидных расстройств отличаются большой противоречивостью (Ch. Chien, A. Dimascio, 1967). Несомненным является то, что, несмотря на активное использование корригирующей терапии, препаратов продленного действия, удельный вес этой группы осложнений остается высоким, чему способствует широкое применение психотропных средств не только в специализированных психиатрических учреждениях, но и в общей медицинской практике.

Клинически эта группа осложнений представлена симптомокомплексами поражения стрио-паллидо-нигральной системы: акинето-ригидный синдром; гиперкинезы типа дистонии, атетоза, баллизма и др.; оральные гиперкинезы; моторные автоматизмы. И. Я. Гурович (1967) отмечает, что по течению эти нарушения могут быть пароксизмальными, острыми, подострыми, затяжными и хроническими. Развитие экстрапирамидной патологии обусловлено стимулирующим действием нейролептиков на базальные ганглии и ростральные отделы ретикулярной формации, их дофамин — дефицитным эффектом. Исследованиями Т. А. Невзоровой (1961), Г. Я. Авруцкого (1968) и других показано, что нейролептики с глобальным действием на психоз (мажептил, стелазин, галоперидол, триперидол, лизен) чаще вызывают гиперкинетические, дискинетические, а по течению — пароксизмальные и острые синдромы. Для алифатических производных фенотиазина более специфичны подостро развивающиеся акинето-ригидные и гиперкинезо-гипотонические синдромы. Поскольку фенотиазины хорошо проходят через плаценту, их назначение противопоказано при беременности. В этом, в частности, убеждают 2 случая возникновения экстрапирамидных нарушений (опистотонус, тремор конечностей и головы, атетонидные гиперкинезы) у новорожденных, матери которых, страдая шизофренией, систематически во время беременности принимали аминазин по 200—600 мг в сутки.

Дистонические и дискинетические реакции (тортиколиз, тризм, судорога взора, тремор конечностей, торзионный спазм, миоклонии, атетоз), а также синдром паркинсонизма вызывают альфа-метилдофа, меридил, анорексигенные средства группы фенамина.

Медикаментозные энцефалопатии с преимущественным поражением мозжечка являются частым (до 12%) осложнением противосудорожной терапии, проводимой производными гидантоина, и характеризуются симптомами мозжечковой недостаточности: нистагмом, моторной атаксией, скандированной речью, изменением мышечного тонуса типа «зубчатого колеса».

A. W. Lindall (1969), обладающий уникальным материалом патоморфологических исследований терапии дифенилгидантоином, как характерную особенность отмечает исчезновение

клеток Пуркинье и образование периваскулярных муфт в базальных ганглиях. Интоксикация дифенином у лиц с исходной патологией нервной системы «симулирует» симптоматику дегенеративных заболеваний нервной системы, приводя к несвоевременной диагностике осложнений. Другими причинами запоздалой диагностики являются: 1) проявление токсичности препарата при обычных или ранее хорошо переносимых дозах; 2) недостаточная выраженность классических признаков интоксикации, особенно у детей младшего возраста.

В рамках ноксипроновой токсикомании мы наблюдали тяжелые формы мозжечковой патологии, на высоте развития которых отмечалась спутанность сознания и зрительные галлюцинации.

Медикаментозные энцефалопатии с преимущественным поражением гипоталамической области встречаются сравнительно редко (на нашем материале менее 1% всех медикаментозных поражений нервной системы) и развиваются в процессе нейролептической и кортикостероидной терапии. Вегетативно-сосудистая форма гипоталамических нарушений возникает как самостоятельно, так и в структуре генерализованных вегетативно-экстрапирамидных кризов и при развитии так называемого синдрома отмены нейролептиков. Вегетативно-сосудистые пароксизмы включают гипергидроз, гиперсаливацию, тахикардию, одышку, повышение артериального давления, усиление перистальтики кишечника, поллаки- и полиурию.

Нейротрофическая форма гипоталамических нарушений развивается подостро в течение 3—6 лет и проявляется яркой пигментацией подверженных инсоляции участков кожи с цветовой гаммой от светло-зеленой до темно-пурпурной окраски и пигментной ретинопатией. Указанные расстройства связаны с нарушением меланинового обмена, возникающего преимущественно у женщин при многолетней терапии массивными дозами нейролептиков.

Поражения периферической нервной системы занимают важное место среди побочных эффектов токсического характера, возникающих в процессе современной фармакотерапии. Медикаментозные нейропатии и полинейропатии относятся к экзогенно-токсической группе. Клинически они характеризуются хроническим течением, двухсторонними симптомами выпадения или раздражения со стороны периферических нервов, к которым позже присоединяются вегетативные расстройства. Фармакологические основы нейротоксического действия большинства применяющихся лекарств неизвестны.

Известно, что большинство ципостатических препаратов отличаются плохой проницаемостью через гемато-энцефалический барьер и, тем не менее, их токсическое действие на цент-

ральную и периферическую нервные системы реализуется опосредованно за счет нарушений метаболизма. Так, применение метотрексата сопровождается угнетением ресинтеза фолиевой кислоты, следствием чего являются нейропатии, очаговые изменения в головном и спинном мозге. Винкристин и винбластин, нарушая нуклеиновый обмен в нервных стволах, обуславливают развитие полинейропатии (Н. Baker, 1970). Как характерную особенность этой группы полинейропатии следует отметить избирательное угнетение осязательной и вибрационной чувствительности, угнетение ахилловых рефлексов и сохранность Н-рефлекса икроножных мышц. Морфологической основой описанных нарушений является сегментарная демиелинизация нервных волокон, уменьшение их плотности и диаметра (J. C. Mc.Leod, R. Penny, 1969).

При лечении изониазидом в дозе 15 мг/кг поражение периферической нервной системы возникает у 50% больных. Начальные симптомы поражения в виде билатеральных дизестезий в верхних и нижних конечностях проявляются через 6—8 недель лечения. В дальнейшем на фоне снижения всех видов чувствительности развиваются вазомоторные нарушения. Установлено, что под влиянием изониазида задерживается фосфорилирование пиридоксина и повышается его выделение с мочой (M. Gauthier-Lafage, 1970). Иначе говоря, гипо- или авитаминоз В является основной причиной этой группы осложнений. Гистологически определяется фрагментация аксонов и потеря синаптических контактов (J. N. Schröder, 1970):

В последнее время участились случаи полинейропатий, вызванных производными нитрофурантона. К характерным особенностям этой группы осложнений относятся: 1) развитие при суточной дозе препарата более 200 мг; 2) сроки формирования полинейропатий сокращаются при выраженной недостаточности почек; 3) патология периферической нервной системы не корригируется и 4) чаще возникает у лиц пожилого возраста. Клинически наблюдается стереотипное поражение дистальных отделов конечностей с мощным полиалгическим компонентом и избирательным угнетением вибрационной чувствительности. Нейротоксический эффект обусловлен гидантоиновым компонентом препарата, селективно подавляющим глутатион-редуктазу, обеспечивающую постоянство внутринейронного уровня глутаминна. Кроме того, ингибируется образование ацетилкоэнзима, участвующего в энергетических реакциях нервной клетки (H. Katschnig, G. Weissenbacher, 1991).

Вторично поражения периферической нервной системы вызывают антикоагулянты за счет сдавления гематомой нервных стволов снаружи или в результате кровоизлияний непосредственно в шванновскую оболочку нервов. Полинейропатии раз-

виваются также в процессе лечения дифенином, антабусом, бутамидом, левомецетином, витамином Д.

Медикаментозные миелопатии стали предметом специального изучения в связи с внедрением в лечебную практику лимфографии. Симптомы поражения спинного мозга возникают через 36—48 часов после введения рентгеноконтрастного вещества и достигают максимума через 4—7 дней. Частота осложнений этой группы составляет 1:3500 лимфографий, летальный исход отмечается в 30% случаев (Р. Kochler, 1968).

Вторичные поражения спинного мозга, вследствие его компрессии, возникают в процессе длительной кортикостероидной терапии, вызывающей некроз и деструкцию тел позвонков (А. Chadzjew, 1967).

В 60-х годах появилась новая форма медикаментозной патологии нервной системы — подострая миело-оптическая нейропатия (SMON) — заболевание, впервые возникшее в Японии, а затем наблюдавшееся практически во всех странах мира, за исключением Швейцарии и Испании. Эта тяжелая форма лекарственных осложнений, вызываемая галогенизированными производными 8-гидроксихинолина (коммерческие названия — мексаформ, мексазе, энтеро-виоформ, энтеросептол), носила в Японии эпидемический характер: 16000 осложнений за 8 лет. Случаи подострой миело-оптической нейропатии зарегистрированы и в нашей стране. Осложнение развивается подостро (реже остро) после продромального периода, характеризующегося абдоминальными предвестниками (боли в животе, диспепсия, диарея), возникающими во время ремиссии заболевания, по поводу которого назначались эти препараты. Затем в различные сроки (от нескольких недель до 3—4 месяцев) появляются симптомы полинейропатии (парестезии, сенестопатии, боли), формируются синдром пирамидной недостаточности. В 47—68% случаев (В. Strandvik, Н. Zetterström, 1968) на фоне сформировавшегося поражения периферических нервов и спинного мозга появляются симптомы ретробульбарного неврита зрительных нервов: снижение остроты зрения, изменение полей зрения.

В терминальной стадии осложнения возникают психические изменения, паралич сфинктеров. Симптоматическое лечение в течение 2—3-х лет способствует практическому выздоровлению у 5,7% больных, у 51,6% больных происходит улучшение, но резидуальные расстройства чувствительности и двигательные сохраняются длительно. Глубокая инвалидизация наступает у 34,7% больных, и в 8% случаев осложнения имеют летальный исход. Наши наблюдения подтверждают выводы японских авторов (А. Igata, 1971) о том, что при суточной дозе препарата в 600 мг осложнение развивается через 48—56 дней.

Увеличение суточной дозы до 1200 мг сокращает сроки возникновения SMON до 27—35 дней. Принципиально говоря, SMON — новая форма ятрогенной патологии для отечественной медицинской практики, и более глубокие обобщения по этому вопросу впереди.

Медикаментозные миопатии, вызываемые кортикостероидами, наблюдаются в 19% всех случаев длительного применения этих препаратов. При этом чаще всего эту патологию вызывают 9-альфа-фтористые кортикостероиды и особенно триамцинолон. Преимущественно страдают женщины (9:1). Развитие постепенное, поражение симметричное, двухстороннее. Доминируют поражения мышц тазового пояса, реже — плечевого пояса. Морфологически кортикостероидные миопатии характеризуются поражением только мышечной ткани в связи со снижением депо калия, деполяризацией клеточных мембран, угнетением ресинтеза мышечных белков (R. Desproges-Gotteron et al., 1968).

Хлорохиновую миопатию можно квалифицировать как нервально-амiotрофию, при которой имеется сочетанное поражение мышц и периферических нервов. Патология возникает исподволь, характеризуясь прогрессивным нарастанием мышечной слабости в проксимальных группах мышц нижних конечностей, которая в дальнейшем распространяется и на другие мышечные группы. К кардинальным диагностическим симптомам относятся: 1) повышение уровня мышечных ферментов в сыворотке, 2) признаки поражения двигательных волокон периферических нервов, 3) специфические изменения электромиограммы. После отмены препарата ремиссия наступает быстро. Это обстоятельство может быть использовано для дифференциальной диагностики поражений нервно-мышечной системы, обусловленных развитием системной красной волчанки, узелкового периартериита, саркоидоза, с одной стороны, и применением хлорохина, который, как правило, используется в лечении этих заболеваний, с другой стороны.

В основе указанной патологии лежит подавление активности гликолитических ферментов и накопление гликогена, а также образование комплекса с миоглобином, разрушающим мышечную ткань (H. H. Itabashi, E. Kökmen, 1972).

Антибиотики-аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, виомицин, гентамицин, неомицин, мономицин), а также полимиксин, колистин, бацитрацин, левомицетин, тетрациклин, эритромицин, ампициллин, триметин вследствие пресинаптической блокады вызывают на ЭМГ падение амплитуды двигательного потенциала, характерное для миастенической реакции. Клинически эта патология проявляется нарушением функции глазодвигательных мышц (варианты переходящего косо-

глаз, диплопия, птоз) и расстройством дыхания за счет парализации диафрагмы и межреберных мышц, которые могут быть необратимыми, особенно если указанные медикаменты назначаются в сочетании с миорелаксантами и фторотаном. Кроме того, трансплацентарная передача препарата может быть причиной лекарственной миастении новорожденных, описанной G. Blackhall (1969).

Основная роль в развитии сосудистых поражений нервной системы медикаментозной этиологии принадлежит антикоагулянтам, которые вызывают эти нарушения и при кратковременном (24—48 час.), и при непродолжительном (до 1,5—2 месяцев), и при длительном (несколько лет) приеме. В порядке убывающей частоты геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии распределяются следующим образом: 1) субарахноидальные кровоизлияния; 2) субдуральная гематома, 3) паренхиматозный геморрагический инсульт; 4) кровоизлияния в мозжечок; 5) эпидуральная гематома; 6) гематомы. Особого внимания заслуживают те церебро-сосудистые осложнения антикоагулянтной терапии, которые связаны с выявлением латентной патологии сосудов мозга. Примером может быть наше наблюдение больного 51 года, длительно принимавшего фенилин (50—100 мг в сутки) после перенесенного инфаркта миокарда. Внезапно, во время пребывания в терапевтическом отделении, появились головные боли в теменно-затылочном отделе, сопровождавшиеся тошнотой и неукротимой рвотой. Интенсивность головных болей нарастала, и на их высоте возникла потеря сознания. При осмотре больного выявлен грубый менингеальный синдром, комбинирующийся с правосторонним гемипарезом. Отсутствие эффекта от консервативной терапии и прогрессирование симптомов компрессии головного мозга послужили поводом для производства декомпрессионной трепанации черепа. На операции были обнаружены большая аневризма левой средней мозговой артерии и вследствие ее разрыва обширная гематома.

Аминазин и другие производные фенотиазина, имипрамин, амитриптилин, препараты, содержащие амфетамин, винкристин, вызывая повышение свертываемости крови и нарушение гемодинамики, приводят к возникновению геморрагических и тромботических инсультов. Тромбообразование чаще происходит в корковых ветвях мозговых сосудов, обуславливая монотипность клинических проявлений (моторные и сенсорные джексоновские припадки, астереогноз, акалькулия, аграфия и др.).

В последние годы в зарубежной литературе появились многочисленные сообщения о церебрососудистых поражениях (тромбоэмболии, церебральные гипертонические кризы, веноз-

ные инсульты, тромбозы венозных синусов, мигренозные приступы), связанных с приемом оральных контрацептивов (M. P. Vessey, 1969; C. M. Mayo and others, 1969; R. Phivinagé, 1970).

С наибольшим постоянством нарушения ликвородинамики вызывают антибиотики группы тетрациклина (особенно у детей), дифенин, йодосодержащие рентгеноконтрастные средства, нейролептаналгезирующие смеси, кортикостероиды, препараты спорыньи. Обычно повышение внутричерепного ликворного давления происходит подостро с постепенным нарастанием силы характерных признаков гипертензионного синдрома (головная боль, головокружение, тошнота, рвота, «пальцевые вдавления» на краниограмме). В ряде случаев длительный прием кортикостероидов вызывает развитие синдрома «псевдоопухоли мозга».

В настоящем сообщении не рассматриваются психопатологические нарушения медикаментозной этиологии, представляющие специальный интерес для психиатров.

**СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ
ВИДОВ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ —
ПУТЬ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

И. П. ЗАМОТАЕВ

Достижения фармацевтической химии, фармакологии и фармацевтической промышленности, особенно в послевоенные годы, обеспечили значительный рост фармакологических средств, арсенал которых вырос больше, чем за все предшествующее существование научной медицины. В настоящее время насчитывается 4 тысячи фармакологических препаратов и около 40 тысяч их названий.

Особенностью современных лекарственных средств является их высокая эффективность, специфичность действия. Можно указать на сульфаниламиды и антибиотики, гипотензивные средства, стероидные гормоны и гормоны других эндокринных желез, антикоагулянты, цитостатические и противовоспалительные средства, мочегонные, антидиабетические, психотропные препараты, бронхолитики и другие. С внедрением в практику этих препаратов коренным образом изменились задачи и эффективность терапии. Этиологическая и патогенетическая терапия обеспечивают в настоящее время чаще полное выздоровление, сохранение жизни миллионам людей, действенную вторичную профилактику заболеваний.

Однако наряду с сильно выраженной активностью современные средства часто вызывают побочные эффекты.

В связи с этим вряд ли сегодня справедливо говорить о терапии как «консервативной». Она активна и порой, как и хирургическое вмешательство, небезопасна. Следовательно, фармакотерапии необходимо учиться и овладевать ею.

Понятно, что оптимизировать действие лекарств возможно лишь, если врачи будут знать преимущества и недостатки, действительные отличия ряда новых препаратов от аналогичных старых, минимально эффективные и оптимальные дозы, длительность действия, кинетику лекарств в организме, частоту и характер побочных эффектов и т. д. Следует особо подчеркнуть, что извлечение полного терапевтического эффекта действия современных лекарственных средств возможно при условии преодоления нежелательных, побочных эффектов. Побочные эффекты лекарств не только вызывают перерыв в лечении, а порой сами являются причиной тяжелой патологии. Поэтому необходимо вооружить врачей знаниями о побочных действиях препаратов, методах их выявления, регистрации, информации и т. д.

Имеющиеся в настоящее время трудности в решении указанных выше вопросов во многом зависят от отсутствия единой терминологии, содержания понятия побочного действия лекарств, а также единой рабочей классификации (группировки) их. Изложенное и побудило нас изложить некоторые соображения по ряду моментов этой сложной и актуальной проблемы.

Следует, во-первых, признать, что решение вопроса систематизации основных клинических видов побочного действия лекарственных средств невозможно без определения его содержания.

В настоящее время особенно разнообразно обозначаются побочные эффекты прямого фармакологического действия лекарств. Их определяют как побочное действие, нежелательное, отрицательное, случайное, второе действие и т. д. В этих случаях понятие «побочного эффекта» понимается узко как одна из форм нежелательного действия (токсического, аллергического и др.). Такого же содержания понятия «побочного» действия придерживается В. Петков (1973). Все эффекты действия лекарств, которые не имеют конкретного отношения к преследуемой лечебной цели, автор рассматривает как нежелательные с подразделением последних по количественному или качественному признаку на побочные, токсические, аллергические, идиосинкразические. В таком понимании «побочное» есть лишь частное нежелательных эффектов. При этом побочные и токсические действия, по В. Петкову, различаются лишь количественно, что в методическом плане следует признать неправильным.

В целях преодоления терминологического разнообразия нам представляется необходимым за понятием «побочные действия лекарств» сохранить широкое содержание, обозначающее все виды функциональных и органических проявлений действия лекарств, не отвечающих задачам лечения. С этих позиций тер-

Фармакотерапия всегда проводится с учетом возможных побочных действий лекарственных средств. Выявление и изучение побочных действий препаратов является одной из задач клинической фармакологии.

Действительно, новые препараты принесли и новые опасности. По данным больницы Mary Fletcher (США), 1,8% всех смертельных исходов за 1962 год явились следствием катастрофических реакций на медикаментозную терапию.

[illegible]

и умерла от кровотечения на почве острого эрозивного гастрита, дистрофии печени после второй инъекции этимидина (2,4-

диэтиленимино-6-хлор-пиримидин), применяемого для лечения злокачественных новообразований.

На первую инъекцию 6 мг препарата, т. е. обычной дозы при весе 60—70 кг, у больной наблюдалась субфебрильная температура. Через 3 дня вторая инъекция в той же дозе сопровождалась лихорадкой, кожной сыпью, которая прошла, но появилась неукротимая рвота кровью, желтуха, в течение 3 дней билирубинемия возросла с 1,2 мг% до 5,8 мг%, повысились трансаминазы в крови, и при упадке сердечно-сосудистой деятельности больная скончалась.

Патологоанатомический диагноз: диффузная злокачественная мезотелиома брюшины. Серозно-геморрагический канкрозный перитонит. Массивный некроз печени (вес 950 г.), желтушный нефроз, эрозивный гастрит, желудочное кровотечение.

Как расценить это наблюдение? Виновен ли врач? Что в данном случае имело место: непредвиденная реакция организма или недооценка клинических симптомов? Нами осознается сложность поставленных вопросов. Не давая готового ответа, хочу высказать свое мнение, что реакция на первую инъекцию этимидина действительно являлась непредвиденной, а вторая инъекция, учитывая реакцию на первую, должна была быть сделана в меньшей дозе и с удлинением разрыва между введениями. В данном случае имел место отход от принципов клинической фармакологии, приведший к укорочению жизни хотя и тяжело больного человека.

Несмотря на актуальность вопроса основных клинических видов побочного действия лекарственных средств, единой их классификации нет.

Учитывая отсутствие строгой этиологической специфичности проявлений побочного действия лекарств и наличие общих патогенетических закономерностей их развития, патогенетический принцип построения классификации следует признать в настоящее время более обоснованным. Органно-клинический подход может быть использован лишь в описании клинической картины.

В последнее время в нашей клинике в работах по клинической фармакологии и фармакотерапии используется систематизация основных клинических видов побочного действия лекарственных средств, основы которой были заложены Б. Е. Вотчалом.

Считаем возможным выделить следующих клинических видов побочного действия лекарств:

1. Побочные эффекты прямого действия лекарств. Они вытекают из фармакодинамики и нуждаются в коррекции.
2. Повреждающее токсическое действие с выделением экзогенного и экзо-эндогенного типов происхождения.

3. Аллергические — немедленного и замедленного типа.
4. Лекарственная устойчивость (рефрактерность, антибиотикоустойчивость и др.).

5. Лекарственная зависимость (синдром отмены, синдром абстиненции).

6. Непредвиденные эффекты, детерминированные генетически, чаще связанные с дефицитом ферментных систем.

Данная группировка полнее, чем в монографии Ю. К. Купчинскас с соавторами (1972).

Принятое лекарство производит в организме не одно, а множество эффектов. Одни из них с позиций терапевтических задач рассматриваются как желательные, а другие — как нежелательные (по А. Н. Кудрину — отрицательные). Оценка желательного и побочного, или нежелательного, эффекта лекарства, естественно, должна производиться с учетом конкретных **клинических обстоятельств**.

Необходимость предвидеть частоту и серьезность побочного эффекта прямого действия лекарств и современной медикаментозной терапии приобретает первостепенное значение.

Приведем некоторые примеры. Так, в результате прямого эффекта действия лекарства может быть побочное действие: чрезмерное урежение пульса — при лечении индералом из-за выключения стимулирующего эффекта на сердце; ортостатический коллапс — при лечении исмелином; возникновение запоров и даже паралитического илеуса — при использовании ганглиоблокаторов; сонливость — при антигистаминных препаратах; миорелаксирующий эффект — при малых транквилизаторах и т. д.

Желательный и побочный компонент действия препарата могут оцениваться различно в зависимости от конкретных условий, стоящих целей и задач. Так, указанная выше способность антигистаминных средств вызывать сонливость, является побочной при лечении аллергии, а при расстройстве сна — поводом для их применения. Следует особо подчеркнуть, что побочные проявления прямого действия лекарств не обязательно являются следствием передозировки, а обусловлены проявлениями фармакодинамики.

В нашей клинике показана (В. П. Жмуркин), например, связь эффекта действия вазоактивных средств с предшествующим функциональным состоянием сосудистых бассейнов (мозг, печень, сосуды кожи головы, периферические).

Примером того, как побочным становится именно прямое действие препарата, может служить всем известный факт пареза мочевого пузыря и кишечника после введения эффективных доз папаверина, например, по поводу коронарного ангиоспазма. В данном случае желательное и побочное действие

обусловлены прямым влиянием папаверина на гладкую мускулатуру. Но далеко не всегда эта очевидность четко иллюстративна, явно открыта. Примером может быть применение того же папаверина при церебральных кризах, когда оба — и желательный, и побочный эффекты — проявляются только на сосудистом русле.

Исследования нашей кафедры показали, что, кроме кризов, связанных со спазмом мозговых артерий и хорошо купируемых папаверином, существуют и наблюдаются более часто кризы, обусловленные недостаточностью тонуса мозговых вен, и кризы со смешанным патогенезом, когда гипотония вен и артериальный спазм в мозгу сочетаются. На рис. 2. приведены орби-

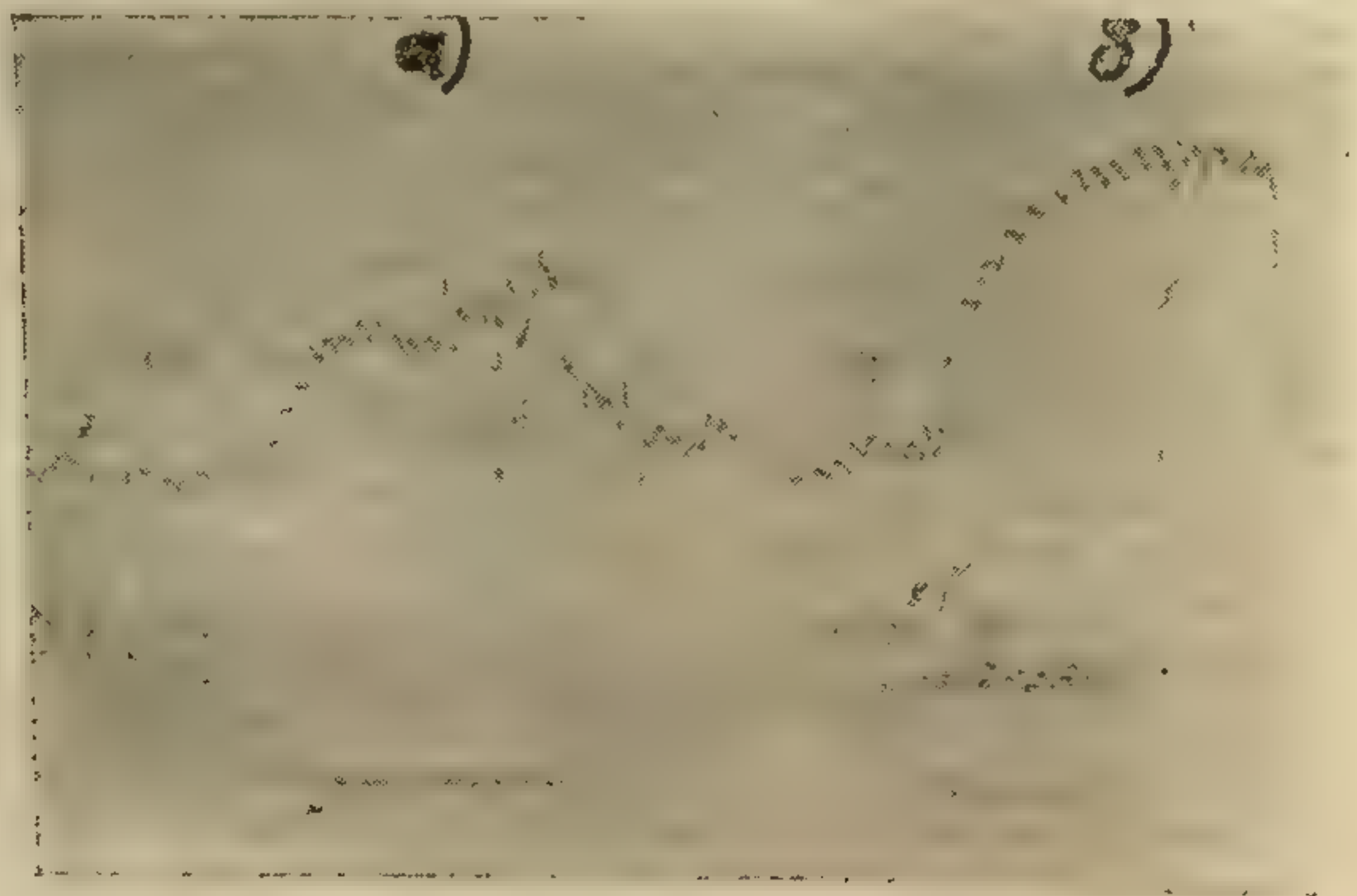


Рис. 2.

тальные плетизмограммы больного, зарегистрированные во время такого криза со смешанным патогенезом. Клинически криз выражался резкой головной болью затылочной и ретроорбитальной локализации, вегетативными расстройствами (тошнота; волнообразное дыхание), что было связано с гипотонией вен и симптомами очаговых неврологических нарушений — атаксией, дизартрией, расстройствами чувствительности на верхней губе — соответственно зонам ишемии мозга вследствие ангиоспазма. Справа на рисунке представлена орбитальная плетизмограмма этого больного после введения ему 2 мл 20% раствора папаверина в вену. Увеличение объемного пульса свидетельствует о разрешении спазма мозговых артерий. Это соответствует значительному ослаблению очаговых невро-

логических симптомов. Но головная боль резко усилилась, стала диффузной, усилились и вегетативные расстройства (появились рвота, брадикардия). Нарастание этих симптомов обусловлено таким же паралитическим влиянием папаверина на тонус мозговых вен, как и на тонус артерий — прирост объема плетизмограммы увеличился почти в 2 раза, т. е. во столько же раз снизился тонус мозговых вен. Криз был с трудом купирован последующим введением кофеина, сернокислой магнезии, анальгина.

При изучении в клинике устимона и персантина (Л. Г. Лозинский) при их парэнтеральном введении в 20—30% случаев наблюдались головные боли, которые были связаны с падением тонуса мозговых вен. Таким образом, наряду с эффектом на коронарные сосуды, в данных случаях устимон и персантин проявляли прямое побочное действие на венозный тонус.

В нашей клинике было установлено прямое побочное действие рауседила при внутривенном вливании на бронхиальную

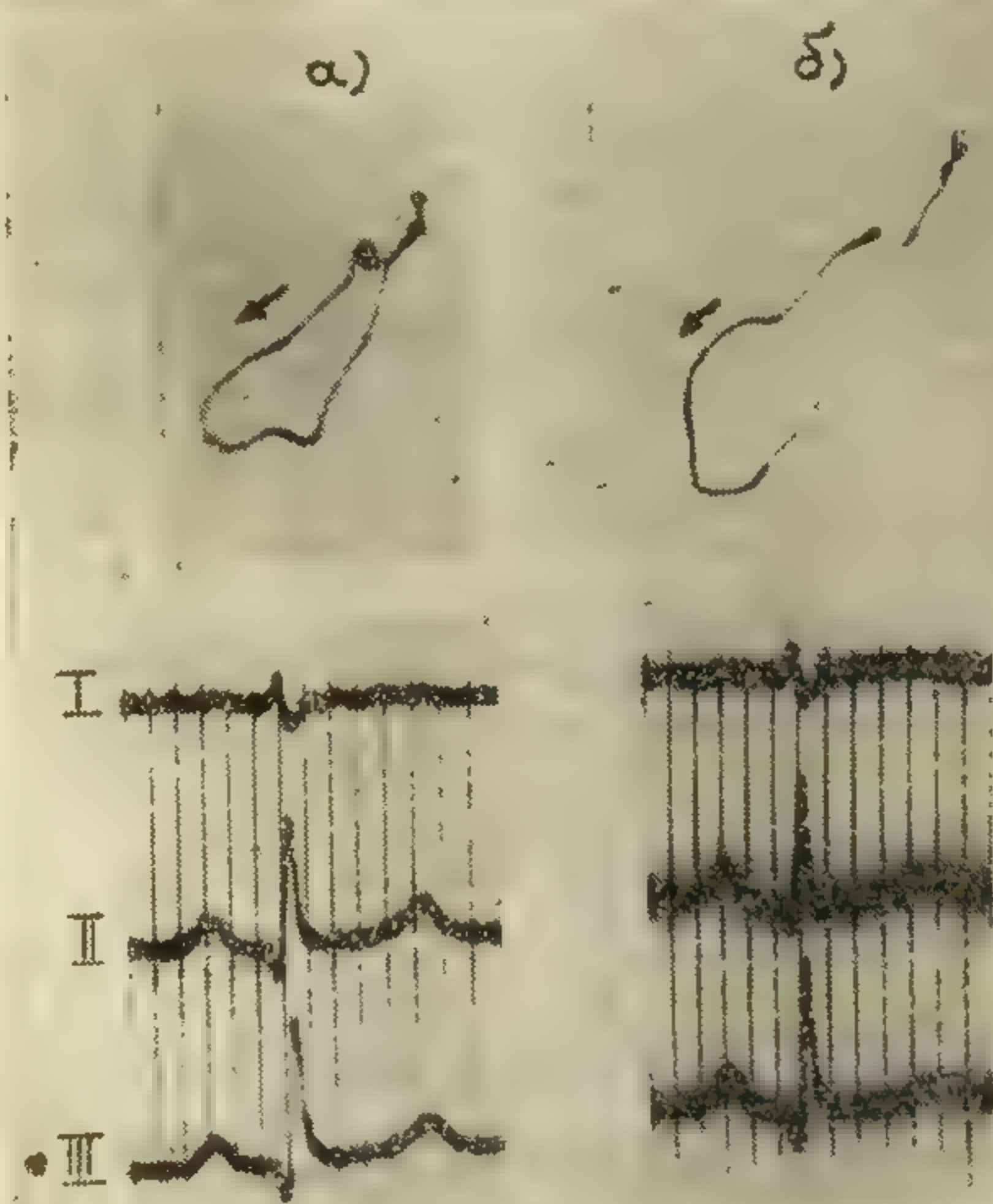


Рис. 3.

проходимость у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой и хроническим легочным сердцем. На рис. 3 по-

казано развитие у больного перегрузки правых отделов сердца после внутривенного вливания 1,0 мг рауседила.

Нам кажется, что для совершенствования фармакотерапии необходимо всестороннее выявление и изучение побочных эффектов прямого действия лекарств. В связи с этим встает и новая проблема по изысканию фармацевтических путей их коррекции.

Один из путей профилактики побочных проявлений прямого действия препарата лежит в оценке общего состояния организма больного человека. Без этого можно спровоцировать компенсированные заболевания и нарушенные функции. Однако ответственность врачей за проявления побочных действий лекарств не оправдывает излишней осторожности, назначения минимальных и неэффективных доз. Назначение лекарства далеко не всегда означает лечение им, и формализм здесь не может быть оправданным. Приведем некоторые примеры значения оценки общего состояния организма при решении вопросов терапии.

Назначением белладонны, например, можно вызвать декомпенсацию скрытой глаукомы в силу появления мидриаза; резерпина — язвенную болезнь (вагальный эффект резерпина); левомецетина — агранулоцитоз, апластическую анемию. В комплексе терапии следует предусматривать также профилактику наиболее типичных побочных действий лекарств: язв желудка при лечении стероидными гормонами (противоязвенная диета, ощелачивающая терапия), то же самое при длительном приеме аспирина; сахарного диабета при лечении глюкокортикоидами и гипотиазидом; пигментной дегенерации сетчатой оболочки глаз при лечении делагиллом и т. д.

У беременных женщин тетрациклин при лечении пиелита может вызвать токсический гепатит в силу изменения печени при беременности. Опасность возрастает при наличии заболевания печени в анамнезе.

Фенацетин опасен при заболевании почек, особенно у беременных женщин.

У лиц с кардиосклерозом стрептомицин может вызвать бигеминию.

Повреждающее токсическое действие лекарств всегда нежелательное проявление.

Токсический эффект не обязательно связан со сверхдозировкой (экзогенный механизм происхождения), но зависит от внутренних факторов. В этом плане представления о дозе и дозировке не является абсолютным критерием действия лекарств. Экзо-эндогенное происхождение интоксикации зависит: 1) от индивидуальной чувствительности, обусловленной метаболизмом; 2) от состояния других видов обмена, например ка-

для при дигиталисной интоксикации; 3) от нарушения выделения препарата (застойная почка при недостаточности кровообращения, нефросклероз, цирроз печени и т. д.).

Токсическое действие лекарств чаще проявляется в повреждении 1) печени, 2) почек, 3) костного мозга, 4) нервной системы, 5) желудочно-кишечного тракта и других систем. Из-за специфического действия лекарства может иметь место угнетение системы или поражение органа (например, развитие микседемы после лечения зоба радиоактивным йодом).

Однако следует иметь в виду, что возможные осложнения иногда открываются лишь после длительного наблюдения за препаратом в лечебной практике. Возможность пирамидона вызывать агранулоцитоз была установлена после 75-летнего срока его применения, а апластические анемии, вызываемые хлорамфениколом (левомицетином) после лечения им 80 млн. больных.

При анализе токсического действия лекарства надо учитывать, сколько его всосалось, ибо решающее значение имеют дозы в крови, а в последней соотношение связанного с белками и свободного препарата, определяющее быстроту выведения.

Имеют значения и обстоятельства, при которых вводится лекарство. При внутримышечной инъекции доза в крови меняется в зависимости от того, ходит или лежит больной; при коллапсе подкожное введение может оказаться не эффективным, так как из-за нарушения микроциркуляции препарат плохо или совсем не всасывается.

Еще сложнее решать вопрос при приеме препарата внутрь, так как всасывание и выделение неизвестно, и неизвестно количество связанного вещества с белками крови. При тех же условиях в случае гипопротейнемии действие препарата будет сильнее, так как содержание свободно циркулирующей его фракции будет больше.

Изменяется концентрация и при воздействии мочегонных. Ряд препаратов может задерживать выделение из организма других веществ. Противоподагрическое средство этамид задерживает выделение, в частности, пенициллина. Не изменяя суточной дозы пенициллина, можно при этом вызвать повышение его концентрации.

Комбинация лекарств и токсические проявления

Выше уже указывалось на некоторые возможные влияния лекарств при их совместном применении. При этом не имеется в виду их химическая или физическая несовместимость.

При приеме одновременно нескольких лекарств нужна большая осторожность. В то же время можно отметить явное увеличение полипрогмазий.

Взаимоотношения лекарств в организме многообразны. Бу-

тадион, например, вытесняет из связи с белками другие лекарства, повышает содержание в крови свободно циркулирующей фракции их. Поэтому при сочетании бутадiona с гликозидами можно получить передозировку при обычной дозе последних. При отмене бутадiona в момент лечения антикоагулянтами будет наблюдаться повышение протромбинового индекса. Как уже было указано, введение фенобарбитала (люминал) снижает в крови дикумарин, т. е. повышает толерантность организма к антикоагулянтам. Это обусловлено изменением скорости выведения последних.

Следовательно, при назначении лекарств надо думать не только о несовместимости, но и об изменении их действия.

Актуальной стороной проблемы совместного назначения лекарств является суммация их побочного действия. Так, нельзя одновременно назначать стрептомицин с канамицином, мономицином из-за общей для них ототоксичности.

Решая вопрос о дозе лекарства (а он всегда сложен), следует помнить, что средняя доза (справочная, фармакопейная) может быть оптимальной, чрезмерной и недостаточной.

В заключение считаем необходимым подчеркнуть, что развитие клинической фармакологии и решаемой ею задачи о побочном действии лекарств повышает качество работы врачей посредством повышения их знаний, умения и искусства. Клиническая фармакология является базисом обучения «техники» лечения.

ПОБОЧНОЕ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ

Проблема п
возникла с пер
тике. Изуче
тической тер
Деникера (1
Зигвальда (1
Устьмхена (19
Советские исс
важной для
Г. Я. А
Б. Смуглевича (1970) и дру
особенности
и, выработани
практически
общие успешн
знако изучени
ств и осложне
родождает бы
странах пр
только при
с применением
днуретик
побочного
отдельной от
твенной патоло

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

А. С. ЛОПАТИН

Проблема побочного действия нейролептических средств возникла с первых дней их применения в психиатрической практике. Изучению побочного действия и осложнений нейролептической терапии были посвящены работы Ж. Делея и П. Денинкера (1964), Х. Хофнера (1964), Ф. Фрейхана (1959), Я. Зигвальда (1960), К. Куленкампа и Г. Тырнова (1956), Х. Хельмхена (1964), Х. Хиппиуса (1965) и многих других.

Советские исследователи также много внимания уделяли этой важной для практических врачей проблеме. Исследованиями Г. Я. Авруцкого (1964), И. Я. Гуровича (1967), А. Б. Смулевича (1960), Р. Н. Наджарова (1963), А. Ю. Магалиф (1970) и других были разработаны клиника, классификация, особенности течения побочных нейролептических осложнений, выработаны методы их коррекции и лечения. Таким образом, практические врачи получили ценнейшие данные, позволяющие успешно лечить нейролептиками психические заболевания.

Однако изучение некоторых особенностей побочных расстройств и осложнений психофармакотерапии в настоящее время продолжает быть важной и еще не решенной проблемой. Во всех странах продолжают увеличиваться случаи осложнений не только при лечении психотропными средствами, но и в связи с применением антибиотиков, гормонов, витаминов, аналептиков, диуретиков и других препаратов. В связи с этим проблема побочного действия лекарственных средств становится отдельной отраслью медицинской науки, называемой лекарственной патологией.

Побочные явления и осложнения при лечении нейролептическими средствами разнообразны и возникают со стороны многих органов больных. Главным образом, они зависят от особенностей химической структуры препарата и в связи с этим обусловлены разнообразными патогенетическими механизмами.

Прежде всего следует четко разграничивать фармакологические побочные эффекты и осложнения, так как отношение врачей к ним должно быть различным. Большинство нейролептиков обладает, помимо основного фармакологического психотропного терапевтического действия, блокирующим адренергические структуры антихолинэргическим, гипотензивным, каталептогенным и другими свойствами препаратов, которые мы расцениваем как фармакологический побочный эффект. Этот эффект в значительной степени зависит от индивидуальной чувствительности организма и целого ряда других факторов, связанных с прямым фармакологическим действием препарата, и полностью исчезает при снижении доз или отмене лечения.

В отличие от них осложнения характеризуются включением особых характерных для каких-либо тяжелых нарушений патогенетических факторов, привнесенных экзогенно, которые приобретают специфические закономерности течения, своеобразны в клинических проявлениях и нередко остаются после полной отмены препарата. Осложнения возникают редко, но в отличие от фармакологических побочных явлений более опасны и требуют специальных лечебных мероприятий.

Побочный эффект в большинстве случаев быстро купируется назначением корригирующих средств.

Схематично все побочные явления и осложнения нейролептической терапии с учетом их клинко-патогенетических механизмов можно разделить на следующие основные группы:

1. Побочные явления и осложнения, зависящие от прямого фармакологического действия препаратов.

1.1. Побочные явления и осложнения, обусловленные особенностями нейрофизиологического действия препаратов.

1.1.1. Нарушения функции центральной нервной системы: экстрапирамидные расстройства (акинето-гипертонический, гиперкинетический, гиперкинетический и дискинетический синдромы), психические расстройства (психомоторные кризы, транзиторные обострения психоза, психо-эффективная индифферентность, нейролептические депрессии, сомноленция или бессонница).

1.1.2. Нарушения со стороны вегетативной нервной системы: нарушение сердечного ритма, сосудистого тонуса, зрачковой реакции, желудочно-кишечной моторики и секреции, секре-

ции слюнных, потовых и сальных желез, регионарные нарушения тонуса гладкой мускулатуры, спазм сфинктера и атония мочевого пузыря, паралитический илеус, задержка эякуляции, «синдромы отмены».

1.1.3. Нарушения эндокринного обмена (ожирение, задержка жидкости в организме), гиповитаминоз, нарушения гормональной регуляции (в виде аменореи, лактореи, гинекомастии, импотенции у мужчин и усиления либидо у женщин), нарушения меланинового обмена (пигментная ретинопатия, помутнение хрусталика и стекловидного тела, кожно-глазной синдром) и пр.

1.2. Реакции потенцирования (барбитуратов, алкоголя и других наркотических средств).

1.3. Реакции относительной несовместимости (с холинолитическими средствами в виде психофармакологических делириев, тимонейролептических синдромов, эпилептиформных припадков).

1.4. Местнораздражающее действие: инфильтраты, гастриты.

2. Побочные эффекты и осложнения, не зависящие или косвенно зависящие от прямого фармакологического действия препаратов: гипостатические и аспирационные пневмонии, тромбоэмболии, тромбозы, тромбофлебиты.

3. Побочные явления и осложнения, связанные с повышенной чувствительностью к препаратам.

3.1. Кожные аллергические реакции: фотосензитивность, макулезно-пустулезные дерматиты, буллезные дерматиты, ангионевротические отеки.

3.2. Анафилактические реакции.

3.3. Гепатиты.

3.4. Аллергические ангины.

3.5. Агранулоцитоз и другие гемодискразии.

В настоящее время в психиатрической практике применяются нейролептики шести групп:

1. Алифатические производные фенотиазина.
2. Пиперазиновые производные фенотиазина.
3. Пиперидиновые производные фенотиазина.
4. Производные раувольфии.
5. Тиоксантены.
6. Бутирофеноны.

Замечено, что для каждой из этих групп характерны общие особенности в возникновении побочных явлений и осложнений, хотя отдельные препараты внутри групп обладают некоторыми отличиями.

Вегетативные расстройства и сомноленция, особенно в начале терапии, характерны для алифатических производных,

а также производных раувольфии. Несколько реже и выраженные в меньшей степени они возникают при лечении производными тиоксанта и почти никогда в изолированном виде не возникают при лечении пиперазиновыми производными и бутирофенонами.

Соматические, сосудистые и токсико-аллергические реакции чаще возникают от алифатических производных и реже — при лечении бутирофенонами и пиперазиновыми фенотиазина.

Частота экстрапирамидных расстройств имеет обратную зависимость: наиболее выражены при лечении бутирофенонами и пиперазиновыми производными и меньше выражены у алифатических производных. А Эйду указывает следующую сравнительную частоту экстрапирамидных расстройств: аминазин — 35%, этаперазин — 36%, метеразин — 45%, лиоген — 52%, трифтазин — 60%, галоперидол — 62%. Однако степень выраженности и клинические проявления экстрапирамидных расстройств проявляются не одинаково. Для алифатических производных фенотиазина и раувольфии характерны пароксизмальные гиперкинетические и дискинетические синдромы.

Возникновение побочных психических расстройств также имеет определенные закономерности. Депрессогенные свойства присущи, главным образом, аминазину и резерпину, а для терапии пиперазиновыми и бутирофеноновыми производными характерны пароксизмальные и транзиторные обострения психической симптоматики при возникновении острых экстрапирамидных расстройств.

В данном сообщении более подробно будут представлены неврологические экстрапирамидные расстройства, которые с успехом купируются препаратами-корректорами.

По клинической картине симптоматика нейролептических экстрапирамидных расстройств идентична описанным многими авторами синдромам органической экстрапирамидной патологии, от которых нейролептические экстрапирамидные расстройства отличаются остротой, лабильностью проявлений, обилием гиперкинетических нарушений и в большинстве случаев полной обратимостью при отмене нейролептика. Ф. Фрейхаузен разделяет нейролептические экстрапирамидные расстройства на паркинсонизм, акатизию и дискинезию. Ж. Делей и П. Деинкер выделяют акинето-гипертонический, гипертонический, гиперкинетический и дискинетический синдромы.

Акинето-гипертонический синдром (синдром паркинсонизма) характеризуется гипокинезией, повышением мышечного тонуса. У больных возникает связанность движений, бедность мимических и моторных проявлений, характерная походка мелкими шагами с нарушением содружественных движений рук. Все эти явления сопровождаются ве-

гетативными расстройствами в виде гиперсаливации, себоррей, потливости и сальности кожи.

Гиперкинето-гипертонический синдром характеризуется тремором, различными гиперкинезами, окатизией на фоне обязательного повышения пластического тонуса мышц.

Гиперкинетический синдром характеризуется наличием разнообразных гиперкинезов, акатизии (непреодолимым чувством моторного беспокойства со стремлением менять положение тела, «неусидчивостью») и тасикинезией с непреодолимой потребностью двигаться.

Дискинетический синдром характеризуется пароксизмальным возникновением, чаще в начале терапии, дискинезией в различных группах мышц. Наиболее типична локализация дискинезий в языко-орально-шейных мышцах. Иногда дискинезии возникают как генерализованный криз моторного возбуждения.

Указанные виды экстрапирамидных расстройств, возникающие в процессе нейролептической терапии, не содержат в своем определении критерия течения важного для практического врача фактора, позволяющего правильно определить дозу нейролептика и препарата-корректора, исход и прогноз лечения. Учитывая это, И. Я. Гуровичем была разработана классификация экстрапирамидных расстройств с учетом критерия течения. Были выделены пароксизмальные, острые, подострые, а также атипичные, возникающие у больных с органической недостаточностью ЦНС затяжные и хронические экстрапирамидные расстройства.

Пароксизмальные экстрапирамидные расстройства возникают в начале терапии, обычно при небольших дозах нейролептиков. Для них характерна приступообразность, непродолжительность проявления и высокая чувствительность к препаратам-корректорам. Они могут проявляться в виде локальных дискинезий и тетаноформных дистоний. Клинически проявляются синдромом Куленкампа-Тарнова (тоническое напряжение мышц рта, шеи, языка, глотки с насильственным высовыванием языка), окулогирными кризами (судорога взора), тортиколлисом (кривошесть), торсионными спазмами (тоническое сокращение мышц туловища с перекручиванием). Иногда пароксизмы имеют генерализованный характер и проявляются в виде кризов моторного возбуждения (экстраторные кризы) с разнообразными дискинезиями и вегетативными нарушениями. Пароксизмальные экстрапирамидные расстройства обычно сопровождаются страхом, тревогой, эмотивным поведением.

Острый экстрапирамидный синдром возникает в начале лечения нейролептиками, характеризуется острым раз-

витием гиперкинезов, акатизии, тасикинезии, вегетативных нарушений на фоне общей скованности, ригидности мышц (гиперкинетико-гипертонический синдром), иногда остро развиваются акинето-гипертонические и гиперкинетические синдромы. Экстрапирамидная симптоматика часто сопровождается тревожно-депрессивным настроением со страхом, опасениями, суебливостью, беспокойством, иногда ажитацией. В отличие от пароксизмальных проявлений клиническая симптоматика экстрапирамидных расстройств, остро возникнув, может оставаться продолжительное время, а иногда переходить в подострое течение.

Все указанные неврологические и психические расстройства полностью проходят при назначении препаратов-корректоров.

Подострая экстрапирамидная симптоматика характеризуется постепенным развитием и проявляется обычно акинето-гипертоническими или акинетическими расстройствами (паркинсонизм) с повышением мышечного тонуса и бедными однообразными моторными мимическими проявлениями, часто с постоянным тремором и стереотипными гиперкинезами. Иногда возникает акатизия и тасикинезия. Неврологическая симптоматика сопровождается апато-депрессивным настроением, заторможенностью, брадифренией.

У больных с проявлением органической недостаточности ЦНС различного генеза (посттравматического, инфекционного, сосудистого) экстрапирамидная симптоматика, вызванная приемом нейролептиков, иногда приобретает затяжное, а в некоторых случаях хроническое (необратимое) течение. По клинической картине экстрапирамидные расстройства представлены в виде амнестатического, гиперкинетического и дискинетического синдромов. У больных, чаще пожилого возраста, возникают стереотипные гиперкинезы оральной области (сосущие, чмокающие движения), гиперкинезы нижней челюсти, языка, пальцев рук, дискинезии языко-шейно-массетровой области, конечностей с торсионными спазмами, судорожными дистониями поз, акатизиями и тасикинезиями. Все эти расстройства после отмены нейролептиков и при активном лечении препаратами-корректорами очень медленно регрессируют.

Механизм возникновения нейролептических экстрапирамидных расстройств объясняется различными нарушениями обмена серотонина катехоламинов, допамина и ацетилхолина в нервных клетках. Предполагается, что алифатические производные фенотиазина, тиоксантены, бутирофеноны снижают содержание допамина (триокситирамина) в базальных ганглиях, тем самым способствуя развитию акинето-гипертонического синдрома (паркинсонизма). При определенных условиях

нейролептические средства вызывают противоположную метаболическую реакцию, приводящую к избыточному накоплению в мозговых структурах допамина, серотанина и адреналических, дискинетических синдромов.

В настоящее время корригирующая терапия этих расстройств имеет две методики. Первая предусматривает повышение содержания в клетках ацетилхолина и снижение через систему катехоламинов допамина. Это достигается применением синтетических антипаркинсонических средств (включая и циклодол), которые, обладая центральным и периферическим действием, способствуют повышению и нормализации уровня допамина и купируют экстрапирамидные расстройства. Во второй — дефицит допамина успешно устраняется путем введения в организм его метаболического предшественника L-допа (лево-допа). В результате быстро возникает купирование тяжелых и хронических акинето-гипертонических синдромов.

Указанные точки зрения на механизм развития и коррекцию экстрапирамидных расстройств имеют гипотетический характер и нуждаются в дополнительных экспериментальных и клинических подтверждениях.

Для купирования и лечения экстрапирамидных расстройств в настоящее время имеется достаточное количество лекарственных препаратов, отличающихся друг от друга индивидуальными свойствами и разной степенью эффективности. Наиболее широко для лечения различных синдромов экстрапирамидных расстройств применяются пропанолиндериваты (циклодол, артан, ромпаркин, акинетон, дидинол, цикримин, командрин и др.). Пропанолиндериваты купируют мышечную ригидность, акинезию, уменьшают вегетативные нарушения. Гиперкинетические синдромы (акатизия, тремор, тасикинезия) менее чувствительны к препаратам этой группы.

Другую, менее эффективную, группу при лечении экстрапирамидных расстройств составляют простые аминоэфир (мебедрол, регидил, димедрол, кейтон, когентин, папалид). Эти препараты помимо антипаркинсонического действия обладают отчетливым психотонизирующим эффектом. Они показаны при лечении акинеторигидных состояний, сопровождающихся подавленностью, апатией, психоаффективной индифферентностью.

В качестве корректоров иногда эффективно применяются производные фенотиазина (аминазин, тизирцин, парсидол, динезин, дипразин, меназин) для купирования гиперкинетических и дискинетических синдромов, одновременно оказывая седативный эффект.

Некоторые препараты тиксантовой группы, в частности тремарил, обладают избирательным воздействием на тремор и успешно применяются в сочетании с другими корректорами. У некоторых больных с акинето-ригидными синдромами бывает эффективным внутримышечное введение сложных аминоэфиров (арпенала и амизила), а у больных с дискинетическими реакциями — инъекции колтрамина. Эти препараты обычно применяются в сочетании с циклодолом.

В некоторых случаях в качестве корректоров отдельных синдромов экстрапирамидных расстройств применяются мидакалм (акинето-ригидный синдром), элениум, андаксин (акатизия, таскинезия), внутримышечное введение кофеина (пароксизмальные дискинезии).

Учитывая имеющийся ассортимент препаратов-корректоров, лечение экстрапирамидных расстройств должно быть дифференцировано с учетом характера экстрапирамидных синдромов и особенностей действия различных корригирующих средств. Основным препаратом, применяющимся при лечении нейролептических экстрапирамидных расстройств, является циклодол и его аналоги. Препарат оказывает центральное и периферическое холинолитическое действие, обладает выраженными антипаркинсоническими свойствами, может применяться с профилактической целью в начале терапии нейролептиками у больных, имеющих склонность к раннему проявлению выраженных экстрапирамидных расстройств.

В большинстве случаев циклодол применяется у больных с акинето-гипертоническим и гиперкинето-гипертоническим синдромами в суточных дозах 5—30 мг. Под влиянием циклодола исчезает мышечный ригор, уменьшается акинезия, скованность, проходят вегетативные нарушения. Гиперкинетические расстройства редуцируются не всегда полностью и требуют дополнительного назначения динезина, парсидола или других корректоров, эффективных в отношении гиперкинетических синдромов. Наиболее эффективно купирование циклодолом острых экстрапирамидных расстройств. В этих случаях эффективны небольшие дозы циклодола 5—10 мг.

Быстро проходят акатизия, ригор, и, если имеют место, акатизия и гиперкинезы, а также бессонница и вегетативные нарушения. В дальнейшем бывает необходимым применение циклодола на всем протяжении курса нейролептической терапии. Для купирования пароксизмально возникающих экстрапирамидных расстройств также эффективно бывает назначение циклодола, однако больший эффект оказывают антипаркинсонические средства для внутримышечного введения (акинетон — 5 мг и арпенал — 50 мг внутримышечно). Обычно циклодол применяется для предупреждения повторного воз-

никновения пароксизмальных синдромов. При лечении подростков развивающихся экстрапирамидных расстройств циклодол и его аналоги оказывают эффект в средних и высоких дозах (до 50 мг). В этих случаях постепенно наступает обратное развитие мышечной ригидности, крупноразмашистого тремора вегетативных расстройств. В меньшей степени устраняются акинезия, мелкий тремор, акатизия.

При затяжном экстрапирамидном синдроме применение даже высоких и сверхвысоких доз циклодола и его аналогов не всегда купирует полностью экстрапирамидные нарушения и требуется прекращение нейролептической терапии. В этих случаях показано раннее профилактическое назначение циклодола и комплексная дезинтоксикационная и десенсибилизирующая терапия.

Обобщая приведенные данные, следует отметить, что в настоящее время отечественными и зарубежными исследователями достаточно хорошо разработаны методики купирования побочных явлений нейролептической терапии и эффективность их устранения в основном зависит от правильного применения и широкого ассортимента препаратов-корректоров.

О ЗАКОНОМЕРНОСТЯХ В ВЫЯВЛЕНИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ И ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

И. Я. ГУРОВИЧ

Огромное разнообразие форм и клинических вариантов проявлений побочного действия и осложнений при применении лекарственных средств обуславливает необходимость изучения общих закономерностей в их выявлении. Такие закономерности, в частности в отношении психотропных средств, устанавливаются, во-первых, путем сравнительного изучения частоты и характера патологических состояний, вызываемых разными препаратами одного и того же класса — нейролептиками, антидепрессантами и транквилизаторами; во-вторых, путем установления частоты и выраженности побочных расстройств в зависимости от индивидуальной чувствительности возраста, пола, наличия церебрально-органической недостаточности и других факторов; наконец, в-третьих, путем изучения побочных расстройств и осложнений в зависимости от этапа терапии.

Как известно, нейролептики могут вызывать экстрапирамидные, вегетативные расстройства, обменно-эндокринные нарушения, тромбэмболические осложнения, токсико-аллергические реакции и пр. При этом экстрапирамидные расстройства больше выражены и чаще наблюдаются при лечении бутирофенонами и пиперазиновыми производными фенотиазина, в то время как вегетативные нарушения и другие соматические осложнения — при применении алифатических производных. Помимо зависимости от групповой принадлежности нейролептиков, описаны и другие (например, преобладание пароксизмаль-

ных дискинезий в молодом возрасте, затяжных гиперкинезов у пожилых, преобладание пароксизмальных синдромов у мужчин, других экстрапирамидных расстройств у женщин и пр.). Указанные зависимости при этом не носят формального, поверхностного характера; они отражают глубокие закономерности, выявляемые в процессе взаимодействия лекарства и организма больного. На это, в частности, указывают данные F. Ayd (1967): распределение по возрастным группам случаев паркинсонизма, вызванного нейролептиками, в основном совпадает с естественным распределением по возрасту синдрома *paralysis agitans* (по данным Mjönes).

Побочные эффекты, вызываемые антидепрессантами часто обусловлены их холинолитическим действием (нарушение аккомодации, сухость слизистых, склонность к запорам, нарушение сердечного ритма и др.). Они наблюдаются при применении препаратов с более выраженным холинолитическим действием (мелипрамин, амитриптилин, анафранил, траусабун).

Транквилизаторы, вызывая различные побочные эффекты (сомноленцию, парадоксальные психические реакции, аллергические реакции и пр.), обнаруживают известные различия в выраженности наиболее важного для практики миорелаксирующего эффекта, который возрастает от мелпробамата к седуксену параллельно силе транквилизирующего действия. Выраженный миорелаксирующий эффект выявляется главным образом у больных пожилого возраста. Что касается зависимости от этапа терапии, то исследование целого ряда побочных эффектов и осложнений (психических, неврологических, соматических) при применении нейролептических средств у больших контингентов больных (1140 больных, 50 тыс. курсов нейролептической терапии и пр.) показало закономерность выделения группы: а) ранних (в большей степени связанных с особенностями индивидуального реагирования) — экстрапирамидные пароксизмы, вегетативные нарушения, некоторые аллергические реакции; б) поздних (возникающих при более длительном воздействии нейролептиками) — подострые экстрапирамидные расстройства, эндокринные нарушения, тромбэмболические осложнения, токсикоаллергические реакции, связанные с длительной сенсibilлизацией; в) редких отдаленных (на этапах многолетней терапии, главным образом обменных и органических) побочных эффектов и осложнений.

В отношении патологических состояний, представляющих собой побочные эффекты и осложнения лекарственной терапии в свете современных требований (Е. М. Тареев, 1968) должны рассматриваться такие же аспекты, как и при других различных заболеваниях — патогенез, клиника, дифференци-

альная диагностика, особенности течения, исходов, лечение и профилактика.

В этом плане уже получило признание понятие лекарственной болезни, объединяющее различные проявления неспецифического, аллергического характера. С учетом особенности фармакотерапии психических заболеваний в виде непрерывного многолетнего применения препаратов оказывается возможным известное сближение ряда закономерно сменяющих друг друга на разных этапах терапии патологических состояний с клиникой некоторых хронических интоксикаций.

За годы существования психофармакологии закономерно сдвинулись акценты в изучении побочных экстрапирамидных расстройств при нейролептической терапии от первоначальных феноменологических описаний, определения частоты экстрапирамидных нарушений, выраженности их при применении различных препаратов и пр. Наиболее актуальной в настоящее время проблемой является «поздняя» «персистирующая» гиперкинезия, связанная с обратимостью вызываемых нейролептиками экстрапирамидных нарушений. Согласно R. Hunter (1964), часть наиболее резких гиперкинезов за эти годы выявилась не сразу, а спустя 4—5 и более лет после появления значительного количества больных, длительно получающих нейролептические препараты. Все большее выявление клинических различий экстрапирамидных феноменов, возникающих на разных стадиях фармакотерапии в начале, при продолжении, в конце курса или на отдаленных этапах многолетней терапии, обусловило известный кризис основанной на одномоментной статической оценке терминологии, применяемой для обозначения побочных экстрапирамидных расстройств (акатизия, паркинсонизм, дискинезия или акинето-гипертонический, гиперкинетический, дискинетический синдромы).

С этим связано появление таких понятий, как острый, подострый и хронический дискинетический-гипертонический синдром (J. Sigwald et al., 1959), преходящая и персистирующая акатизия (W. Kruse, 1960), остро и постепенно развивающиеся экстрапирамидные расстройства (А. Б. Смулевич, 1961), а также указания на то, что остро возникающие неврологические симптомы быстро исчезают, в то время как постепенно развивающиеся ремиттируют медленно (P. Broussolle, J. Rosier, 1959, F. Ayd, 1967 и др.). Шагом вперед было выделение S. Haddenbrock (1964) 5 фаз в развитии нейролептического синдрома: вегетативного воздействия, пароксизмальных дискинезий, акатизии, паркинсонизма и хореоформных, атетонидных и других длительных гиперкинезов (терминальный синдром экстрапирамидной недостаточности). Однако в таком ви-

де это означало лишь схематическое приближение к динамическому рассмотрению побочных экстрапирамидных расстройств.

Изучение характера экстрапирамидных расстройств с учетом последовательности их возникновения и внутренней связи диктовалось самими особенностями фармакотерапии — длительным и непрерывным, нередко многолетним приемом нейролептических средств, иными словами, нетяжелой, но постоянно, на протяжении ряда лет, действующей вредностью — своеобразной хронической интоксикацией. Для обоснования подобного взгляда обратимся в конспективном изложении к фактам, которые ранее нами уже публиковались (1971). Весь ряд экстрапирамидных нарушений с учетом критерия развития и течения рассматривается нами в рамках пароксизмального, острого, подострого, затяжного и хронического экстрапирамидного синдромов, которые представляют собой не столько самостоятельные клинические сущности, сколько отражают «цепной характер процесса» (по И. В. Давыдовскому, 1962) и характеризуют закономерную последовательность развития экстрапирамидных расстройств в зависимости от этапа продолжительной фармакотерапии.

В рамках указанных синдромов, обнаруживающих известную предпочтительность возникновения на начальных, последующих или отдаленных этапах фармакотерапии, обращает на себя внимание определенная трансформация моторных неврологических нарушений не только на синдромальном уровне, но и на уровне симптомов — гиперкинетических расстройств, акатизии-тасикинезии, амиостатического симптомокомплекса — с закономерной динамикой от пароксизмального к острому, подострому, затяжному и хроническому экстрапирамидным синдромам. Так, наблюдающиеся на начальных этапах терапии пароксизмальные дискинезии (оральный синдром Куленкампа—Тарнова, тортиколисс и др.) представляют собой внезапно возникающие преходящие некоординированные моторные нарушения — спастические тетаноформные дистонии. Меняющиеся — спастические гиперкинетические нарушения, развивающиеся непостоянные гиперкинетические нарушения, развивающиеся обычно вначале терапии сочетанно с акинезом, мышечной гипертонией в структуре острого синдрома, при постепенно развивающемся — подостром — и особенно затяжном течении все более приобретают характер персистирующих гиперкинезий — стереотипных ритмичных и однообразных координированных и произвольных движений, характерных для больных с церебрально-органической недостаточностью, особенно пожилого и старческого возраста, в виде жующих, чмокающих, хоботковых движений губами, стереотипных гиперкинезов языка.

Аналогичные различия касаются также акатизии и таскинезии: в структуре острого синдрома эти феномены нередко имеют характер общего моторного беспокойства, непроизвольного побуждения к движению, в дальнейшем особенно при затяжных и хронических синдромах они все более трансформируются в элементарные неврологические проявления, «моторные автоматизмы» — гиперкинезы типа переступания, ходьбы, приобретая однообразие, ритмичность и постоянство. Существенные различия в описанных синдромах имеет и акинето-гипертонический симптомокомплекс: характерные гротескность, лабильность и нестойкость сменяются однообразием, торпидностью и резистентностью проявлений.

Иными словами, отдельные виды экстрапирамидных расстройств могут выступать в различных соотношениях на всех стадиях нейролептической терапии; закономерно меняется от синдрома к синдрому характер этих нарушений. Указанные закономерности отражают стереотип развития экстрапирамидных расстройств на протяжении нейролептической терапии.

Такой динамический аспект нейролептических нарушений все больше привлекает к себе внимание исследователей (Lambert, 1972). Указанное клиническое разграничение, в частности гиперкинезов, имеет принципиальное значение, особенно в связи с появлением целого ряда статистических отчетов, приводящих внушительные цифры роста гиперкинетических нарушений в психиатрической клинике без их дифференциации, по-видимому, включающие гиперкинезы в рамках подострых, затяжных и хронических синдромов (20—30% по сравнению с 1% хореи Гентингтона в донейролептическую эру, по данным F. Mettler и A. Crendall). На необходимость дифференцированной оценки гиперкинезов указывают N. Kline (1968), а также один из авторов подобных отчетов G. Сгане, приводя в последней работе (1973) значительно более скромные цифры: в психиатрических больницах 2—3% больных обнаруживают позднюю дискинезию, хотя этот процент может повышаться до 50% у гериатрических больных, получающих нейролептики свыше 3 лет.

Однако и эти цифры оказываются значительно завышенными при дифференциации этих расстройств с отнесением к хроническому экстрапирамидному синдрому лишь необратимых нарушений. Речь идет о редких осложнениях с выявлением в процессе длительной фармакотерапии заранее поврежденных систем головного мозга и клинической картины, складывающейся из оральных, хореоформных, баллистических, атетоидных, торсионно-деформирующих и других гиперкинезов на фоне неравномерного повышения пластического тонуса мышц. Клиника синдрома может в некоторых случаях ограничиваться

и более узким кругом расстройств с ведущими торсионно-деформирующими гиперкинезами.

Следует указать, что от синдрома к синдрому изменяются с определенной закономерностью и характерные для них психопатологические расстройства. Если при пароксизмальном и остром синдроме они характеризуются экзогенными расстройствами с преобладанием эффективных нарушений (при первом — страхом, тревогой и появлением на высоте развития обмучения, сужения сознания, при втором — депрессией, ажитацией с раздражительностью, эксплозивностью, ощущением чуждости и невыносимости состояния), то при подостром и затяжном синдромах все более преобладает экзогенно-органическая симптоматика — брадифрения, снижение побуждений, вязкость, назойливость, персеверации мышления, стереотипии поступков, иногда безудержность, расторможение влечений и пр. Эти психопатологические картины могут быть квалифицированы как «переходные» синдромы, по Н. Wilck (1960, 1961). Наконец, с хроническими экстрапирамидными расстройствами сочетается органический психосиндром с некоторым снижением уровня личности.

В указанной динамике нарушений не трудно видеть связанную с длительной терапией прогрессивность, в редких случаях вплоть до появления необратимых нарушений — психофармакотоксической энцефалопатии.

Такого рода последовательная динамика нарушений в известной степени является особенностью длительной терапии нейролептиками; она не описана при лечении антидепрессантами и транквилизаторами. Однако все три класса психотропных средств обнаруживают большее или меньшее отношение к проблеме лекарственной зависимости от препаратов. Так, синдром отмены (лишения препарата) после длительной терапии может наблюдаться в связи с применением психотропных средств всех классов — транквилизаторов, антидепрессантов, нейролептиков. Возникновение синдрома отмены тесно связано с проблемой, которая, как известно, в наибольшей степени затрагивает транквилизаторы, в отношении которых вопрос о возможности случаев наркоманического привыкания некоторыми авторами решается положительно, хотя другими указываются существенные особенности: при выраженности после отмены транквилизатора явлений физической зависимости вместо истинной психической зависимости с компульсивным влечением к возобновлению приема препарата, в большинстве случаев наблюдается так называемая психологическая зависимость, связанная с боязнью возвращения невротических расстройств.

После длительного лечения транквилизаторами, особенно с высоких дозах, их отмена всегда приводит к возникновению абстинентного синдрома с бессонницей, тревогой, тошнотой, рвотой, потерей аппетита, тремором, мышечными подергиваниями, атаксией. Описано также возникновение делириозных состояний и судорожных припадков. Такого рода данные относятся прежде всего к длительному применению мепробамата, к производным бензодиазепина, в частности, к седуксену.

Что касается антидепрессантов, то после длительной терапии их внезапная отмена у половины больных обуславливает лишь появление вегетативного симптомокомплекса (тревога, беспокойство, потливость, тошнота, рвота и пр.).

При внезапной отмене нейролептической терапии также у половины больных возникают напряженность, тревожное беспокойство, бессонница, различные экстрапирамидные нарушения, а также тошнота, рвота, повышенная потливость, падение или подъем артериального давления, тахикардия, головные боли, дисфункция кишечника и другие нарушения.

Вопрос о значении отмены нейролептиков после длительной терапии был поставлен в работах, посвященных изучению неврологических осложнений нейролептической терапии, где имеются указания на выявление после прекращения длительного лечения экстрапирамидной симптоматики в виде затяжных или хронических гиперкинезий. Хотя хронический экстрапирамидный синдром формируется постепенно, на всем протяжении длительной фармакотерапии, факт усиления этих расстройств после отмены нейролептических средств не вызывает каких-либо сомнений. При этом важно отметить, что возвращение к нейролептической терапии купирует или уменьшает возникшие экстрапирамидные нарушения, что является свидетельством появляющихся в процессе длительной фармакотерапии явлений физической зависимости от препаратов. R. Battagary (1966) считает возможным расширение понятия «лекарственная зависимость» с включением в нее особого нейролептического типа зависимости.

Однако в отличие от средств, для которых характерно наркоманическое привыкание, при отмене нейролептиков не возникает влечение к возобновлению приема препарата, не возникают психозов, эпилептиформных припадков, периферических судорог, но появляются экстрапирамидные расстройства. Лечение нейролептиками может сопровождаться повышением толерантности, но без потребности у больных в увеличении дозы препарата. Общим является лишь комплекс вегетативных расстройств.

При сравнении с алкоголизмом и другими наркоманиями приведенные данные могут свидетельствовать о неоднород-

ности понятий синдрома отмены или лишения препарата и психотропных средств могут рассматриваться как вариант абстинентного синдрома, однако с рядом существенных отличий. Ближе всего к абстинентному синдрому при отмене транквилизаторов можно отнести признаки физической и психической зависимости, хотя последняя в виде влечения к препарату возникает редко. При отмене антидепрессантов отмечается лишь физическая зависимость. Наконец, при отмене нейролептиков — также физическая зависимость без явлений психической зависимости.

Таким образом, в отношении психотропных средств оказывается в известной степени правомерным рассмотрение таких же аспектов (с учетом различий вариантов и выраженности явлений), как и в отношении токсикоманий (алкоголизм, другие наркомании): возможность изменения толерантности при длительном приеме лекарств, возникновение синдрома лишения препарата, варианты лекарственной зависимости, возможность возникновения экзогенных психотических реакций (в частности, при лечении нейролептиками и антидепрессантами — психофармакотоксический делирий), а также исходы в виде психофармакологической энцефалопатии.

В последние годы, как известно, большое внимание уделяется лекарственному патоморфозу психических заболеваний; в то же время известный метаморфоз претерпела и клиника терапии. В частности, в связи с широким применением корректоров и изменением чувствительности к препаратам уменьшилось количество и выраженность пароксизмальных и острых экстрапирамидных расстройств, некоторых аллергических реакций (дерматиты, гепатиты); в большей степени выявились последствия длительного нейролептического воздействия — подострые, затяжные гиперкинезы; большее внимание привлекают последствия многолетнего действия препаратов — выявляемые при специальных исследованиях (А. М. Шамшинова, 1972) субклинические изменения со стороны органа зрения (дистрофии сетчатки и др.) в сочетании с нарушением меланинового обмена, обнаруженные при пункционной биопсии изменения структуры печени и др. (Г. Я. Авруцкий, И. Я. Гурович, Ю. Д. Романов, А. С. Мухин и др., 1972). Все это в известной степени сближает клинику закономерно сменяющих друг друга на разных этапах длительной фармакотерапии патологических состояний с клиникой хронических интоксикаций, что наиболее последовательно по сравнению с другими психотропными средствами выявляется при многолетнем лечении нейролептиками. Такая лекарственная хроническая интоксикация характеризуется при невыраженности общего действия значительной избирательностью нарушений, слабой их

прогредиентностью, редкостью необратимых изменений, обычно связанных с предшествующей терапии стигматизацией, что в целом делает длительную фармакотерапию относительно безопасной. В то же время рассмотрение указанных закономерностей в выявлении побочных эффектов и осложнений психотропных средств должно способствовать повышению уровня их диагностики, профилактики и лечения.

ПОБОЧНЫЙ ПРИМЕН

Специальные исследования действия антидепрессантов, что при описании обычно имеются указания на частоту его возникновения. Литературные данные о побочных действиях терапии делятся на три группы: 1) явления, возникающие при описании клинических случаев, 2) объяснение побочного эффекта. В вопросах, касающихся побочных действий при применении А. Ангст (1968) приводит следующие группы побочных действий антидепрессантов: 1. Вегетативные явления: аккомодация, боли и головные боли, тахикардия и брадикардия. 2. Неврологические явления: мышечные спазмы, иннервация. 3. Другие проявления: колебания веса тела.

обыч.
ей, что
но бе-
номер-
сихот-
вня их

ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

В. В. ГРОМОВА

Специальные исследования, посвященные анализу побочного действия антидепрессантов, немногочисленны, несмотря на то, что при описании эффективности того или иного препарата обычно имеются указания на характер побочного действия и частоту его возникновения.

Литературные данные, касающиеся побочного эффекта и осложнений терапии антидепрессантами, можно условно разделить на три группы: 1) указания об осложнениях и побочных явлениях, возникающих при применении обычных дозировок, 2) описания клинической картины передозировки антидепрессантов, 3) объяснения механизма действия при развитии побочного эффекта. В нашей работе мы остановимся лишь на вопросах, касающихся побочного эффекта и осложнений, возникающих при применении обычных доз.

А. Ангст (1968), анализируя собственные наблюдения и многочисленные публикации, делит встречающиеся во время терапии антидепрессантами побочные эффекты на 4 основные группы:

1. Вегетативные симптомы: сухость слизистых рта, нарушение аккомодации, потливость, тошнота, рвота, тремор, головные боли и головокружение, изменение артериального давления, тахи- и брадикардия.

2. Неврологические симптомы-гиперкинезы, тремор, повышение мышечного тонуса, пароксизмальные дискинезии, нарушения иннервации, эпилептиформные приступы.

3. Другие проявления соматического побочного эффекта — колебания веса тела, отеки, парестезии, нарушения потенции

и менструального цикла; зуд, сердечно-сосудистые нарушения, центральное нарушение дыхания, повышенная чувствительность к свету, желтуха, агранулоцитоз, эозинофилия, лейкопения.

4. Явления, связанные с гиперстимуляцией — бессонница, тревога, появление шизофренической симптоматики, возникновение острых реакций экзогенного типа, лекарственный делирий.

Эта работа Ангста, касающаяся побочного действия антидепрессантов, является наиболее полной, обобщающей, поэтому останавливаться на других публикациях не представляется целесообразным.

В настоящее время установлено, что различным группам антидепрессантов присущи определенного рода побочный эффект и осложнения. Так, например, антидепрессантам с трициклическим строением свойственны те проявления побочного эффекта, которые связаны с холинолитическим и адренергическим эффектами, которые проявляются в основном вегетативными симптомами, а ингибиторам моноаминоксидазы благодаря ганглиоблокирующим влияниям свойственно вызывать гипосензию. По мнению многих исследователей, токсическое воздействие на печень чаще оказывают именно ингибиторы моноаминоксидазы. Однако Векслером не было найдено большой разницы в проявлении побочного эффекта и частоты его возникновения при применении антидепрессантов разных химических групп и, что особенно интересно, большой разницы побочного эффекта антидепрессантов и плацебо.

В клинике психофармакологии антидепрессанты применяются весьма широко как в чистом виде, так и в комбинации с нейролептиками и транквилизаторами. Способы их введения различны: внутрь, внутримышечно и внутривенно.

Применение трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы в обычных, наиболее общепринятых, дозировках (сверхвысокие дозы применялись в единичных случаях) у основной массы лечившихся больных не вызывали серьезных осложнений или резко выраженного побочного эффекта, лимитирующего проведение терапии. Не наблюдали мы также и таких грозных осложнений, как токсический гепатит, агранулоцитоз, геморрагии и пр., описанных при применении ингибиторов моноаминоксидазы, особенно в первые годы их широкого распространения, когда еще не была четко установлена их несовместимость с некоторыми лекарствами и пищевыми продуктами, что возможно было связано с четким выполнением условий совместимости или несовместимости ингибиторов моноаминоксидазы с другими препаратами.

Наш большой опыт применения антидепрессантов не позволяет установить точные прогностические критерии, позволяющие предвидеть появление побочного эффекта и степени его выраженности у того или иного больного при применении отдельных видов антидепрессантов, но все же наши наблюдения дают основание утверждать, что чем более выражены сосудистые изменения (атеросклероз), чем старше возраст больных, чем значительнее выражены симптомы сопутствующих соматических заболеваний или органического поражения головного мозга, тем больше оснований ожидать появления побочного эффекта даже при применении умеренных доз антидепрессантов. Именно наличие органической неполноценности мозга, а также преклонный возраст больных нередко имеют большое значение для возникновения побочного эффекта, чем высокий уровень дозировок.

Для степени выраженности проявления побочного эффекта, особенно у лиц пожилого возраста, имеет значение также и темп наращивания дозировок. Примером может служить амитриптилин. При лечении тревожных депрессий, наиболее часто встречающихся именно в пожилом возрасте, показана терапия амитриптилином, причем для достижения лечебного эффекта обычно требуются довольно высокие дозы (120—200 мг, иногда и выше). Практика показывает, что при обычном темпе наращивания дозы (в среднем по 25 мг в день) нередко наблюдаются побочные эффекты в виде сухости слизистых рта, резкой физической слабости, мышечной релаксации, недержания мочи, что лимитирует лечение и мешает достижению необходимого уровня дозировок. Если же повышение дозировок производить медленнее (примерно по 10—20 мг в 2—3 дня), то выраженность побочного эффекта была значительно меньшей и, несмотря на то, что лечебный эффект достигался в большие сроки, этот методический прием себя оправдывал.

Побочные явления при применении трициклических антидепрессантов, по нашим наблюдениям, связаны с холинолитическим эффектом препарата и выражаются в основном вегетативными нарушениями. Степень выраженности побочного эффекта, как это уже указывалось, зависела не столько от уровня дозы, сколько от «почвы», и особенно от наличия сосудистого заболевания головного мозга у больных пожилого возраста.

Побочный эффект ингибиторов моноаминоксидазы, и по нашим наблюдениям, в большинстве случаев зависел от дозы препарата и проявлялся чаще всего гипотензией (чувством физической слабости, головокружениями, коллапсами) и в меньшей степени был связан с возрастом больных и «почвой».

Следует отметить, что отдельные препараты как среди трициклических, так и среди ингибиторов моноаминоксидазы

различаются по своей способности вызывать побочные явления. Так, например, сурмонтил и амитриптилин, являясь трициклическими антидепрессантами с седативным компонентом действия, вызывают клинически схожие феномены (сухость слизистых рта, нарушение аккомодации, потливость и пр.), но их выраженность различна, она несравненно больше при применении сурмонтила. А такой побочный эффект, как тремор значительно чаще возникает при применении того же сурмонтила.

Это же относится и к ингибиторам моноаминооксидазы. Явления гипотензии как побочный эффект свойственны всем ингибиторам МАО, но наиболее часто он наблюдался нами при применении баназида, сафразина, фелазина и почти полностью отсутствовал при применении депренина.

И наконец, для проявления побочного действия антидепрессантов имеет большое значение способ введения препарата. Максимум побочного действия наблюдается при назначении препаратов внутрь, минимум — при внутривенном введении.

Серьезные осложнения во время терапии антидепрессантами, о которых имеются многочисленные указания в литературе (токсический гепатит, агранулоцитоз и пр.), в нашей практике не встречались за исключением одного случая токсического гепатита, возникшего при лечении умеренными дозами триптизола. Однако роль триптизола в возникновении этого грозного осложнения сомнительна, так как до этого больная получала терапию нейролептиками.

Из 2035 курсов лечения различными антидепрессантами, помимо случая токсического гепатита, мы наблюдали 3 случая стойкой задержки мочи при применении ингибиторов МАО. Для устранения этого осложнения у одного больного пришлось применить паранефральную блокаду. В 9 случаях при применении трициклических антидепрессантов задержка мочи не была стойкой и проходила при отмене препарата или снижении дозы.

Короткие эпизоды лекарственного делирия наблюдались у 11 больных (у 2 — при лечении нуредолом, у 9 — при лечении амитриптилином). Во всех случаях применяемые дозы не были большими, но у всех больных имелись сосудистые нарушения в виде атеросклероза сосудов головного мозга или гипертонической болезни. Лекарственный делирий у всех больных был кратковременный (до 24 суток) и быстро проходил при отмене препарата и назначении дезинтоксикационной терапии. Следует отметить, что примерно у 1/2 больных после ликвидации симптомов делирия наблюдался обрыв депрессивного приступа или значительно улучшалось психотическое состояние.

Необычные тяжелые осложнения в виде токсического неврита зрительного нерва у 4 больных наблюдались при применении умеренных доз сафразина, у 3 больных нарушения зрения были замечены в первые же дни возникновения и неврит закончился благополучно. В течение 1,5—2 месяцев зрение восстановилось. У одного больного исход неврита был неблагоприятный и закончился частичной атрофией зрительного нерва. Такой исход определялся тем, что больной, несмотря на появившиеся патологические глазные симптомы, продолжал принимать сафразин и сообщил об этом врачу лишь через 4 месяца.

У всех больных с нарушениями зрения отмечалось снижение зрения, а у 2 — наблюдалась красно-зеленая цветовая слепота.

Таким образом, наш многолетний опыт применения антидепрессантов указывает на безопасность их применения при правильной методике терапии (адекватном выборе антидепрессанта, дозы, темпа наращивания доз, способа введения, учета возраста больных и наличия сопутствующих заболеваний). Общеизвестные проявления побочного эффекта, о которых лечащий врач должен быть хорошо информирован, в большинстве случаев не лимитируют проведения необходимой терапии.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ТЕРАПИИ ТРАНКВИЛИЗАТОРАМИ

Ю. А. АЛЕКСАНДРОВСКИЙ

Транквилизаторы относятся к числу наиболее распространенных и часто назначаемых медикаментозных средств, с успехом применяемых врачами различных специальностей. Это объясняется достаточно универсальным терапевтическим эффектом транквилизаторов, который может наблюдаться на различных этапах течения не только психических и нервных болезней, но и часто входит в структуру многих соматических заболеваний.

По химическому строению транквилизаторы представляют разные группы химических соединений, каждая из которых, наряду со специфической фармакологической активностью, обладает собственным метаболизмом и своеобразием побочных эффектов и осложнений, выявляемых при клиническом применении. В связи с этим целый ряд «частных» для каждой группы транквилизаторов побочных явлений может рассматриваться лишь в непосредственной связи с конкретным анализом действия каждой группы препаратов (производные пропандиола — мепротан и др., 1,4-бензодиазепина — элениум, седуксен и др. и т. д.).

Наиболее общие и характерные для всех транквилизаторов проявления побочных действий, выявившиеся на протяжении их многолетнего исследования в отделе психофармакологии Московского НИИ психиатрии МЗ РСФСР, схематически могут рассматриваться в трех группах явлений:

а) связанные с особенностями индивидуальной фармакодинамики и чувствительности больного к транквилизаторам (первая группа);

б) связаны с второстепенным (для рассматриваемого в качестве основного непосредственно психотропного действия) клиническим эффектом (вторая группа);

в) связаны с привыканием к препаратам (третья группа).

Побочные явления первой группы проявляются обычно редко в виде явлений диспепсии нетоксического характера, аллергических расстройств повышенной или, наоборот, сниженной (резистентной) чувствительности к психотропному терапевтическому влиянию. Эти побочные явления фактически не отличаются от аналогичных побочных эффектов, осложняющих терапию при назначении многих медикаментозных средств. Более часто в процессе терапии транквилизаторами наблюдаются дневная сонливость, атаксия, явления обнубиляции сознания, также связанные с особенностями индивидуальной фармакодинамики и чувствительности больных к препаратам. Особого внимания заслуживает крайне редко отмечаемое парадоксальное действие транквилизаторов. Оно заключается в возникновении уже в первые дни лечения под действием препаратов противоположного ожидаемому транквилизирующему эффекту психоаналептического действия.

Следствием этого является усиление у больных невротических расстройств: в первую очередь тревожного настроения и страха, неврастенической и другой симптоматики невротической структуры. Отмена транквилизатора обычно способствует возвращению к исходному болезненному состоянию. Назначение других транквилизаторов этим же больным обычно также вызывает парадоксальное действие. Общих психопатологических расстройств, которые могли бы объяснить парадоксальное действие транквилизаторов, у изучавшихся нами больных выявить не удалось. Однако у всех этих больных имелась выраженная в той или иной степени резидуальная органическая неврологическая симптоматика. У родителей некоторых больных удалось выявить аналогичное парадоксальному действию транквилизаторов извращенное влияние снотворных препаратов группы барбитуратов.

Наряду с этим у ряда больных, парадоксально реагировавших на прием транквилизаторов, попытка назначения психостимуляторов (фенамин, сиднокарб) также вызывала парадоксальное не активирующее, а противоположное ему седативное влияние. Полученные нами данные позволяют предполагать, что парадоксальное действие транквилизаторов объясняется измененной «почвой» или генетической предрасположенностью. В литературе имеются указания на парадоксальное влияние психостимуляторов — фенамина у 10-15% людей (М. Я. Серейский, 1943; В. В. Закусов, 1953) и сиднокарба (наблюдения, проведенные нами совместно с М. Д. Машков-

ским и другими соавторами, 1971), а также других психотропных препаратов. По-видимому, проблема парадоксального действия лекарственных средств относится не только к транквилизаторам, но и ко всем медикаментозным препаратам и требует дальнейшего изучения и общепсихологического, в том числе и фармакогенетического, обоснования.

Побочные явления второй группы выражаются в виде миорелаксации, возникающей при назначении подавляющего большинства транквилизаторов. Она объясняется блокирующим влиянием транквилизаторов на передачу возбуждения в области вставочных нейронов спинного мозга, таламуса и гипоталамуса. В неврологической практике миорелаксирующий эффект транквилизаторов может иметь самостоятельное лечебное значение при заболеваниях, сопровождающихся повышенным мышечным тонусом и протекающих со спастическими реакциями. При этом следует учитывать, что миорелаксирующий эффект транквилизаторов существенно отличается от аналогичного влияния курареподобных препаратов, при назначении которых нарушается передача возбуждения в нервно-мышечных синапсах. В связи с особенностью механизма расслабляющего влияния на скелетные мышцы транквилизаторы относят к центральным релаксантам.

Проведенное нами исследование показало, что не существует корреляции между миорелаксирующим действием транквилизаторов и выраженностью их психотропной активности. В широкой клинической практике при назначении транквилизаторов в качестве психотропных препаратов миорелаксация, как правило, осложняет проведение терапии. Вначале у больных появляется ощущение тяжести век и рук, они начинают уставать при привычной физической нагрузке, стараются больше времени сидеть или лежать. При продолжении приема препаратов появляется или усиливается вялость, астения, адинамия. Наряду с этим снижается скорость привычных для больных автоматических действий. У некоторых больных, преимущественно с органическим поражением центральной нервной системы, выраженным атеросклерозом, а также в старческом возрасте, вследствие ослабления под действием транквилизаторов мышечного тонуса сфинктеров может наблюдаться непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

Как показал специальный анализ, частота и степень выраженности миорелаксации, возникающей в процессе терапии транквилизаторами, зависят от ряда факторов, в том числе от начальной дозы, темпа наращивания дозирования, способа введения препарата, а также от особенностей заболевания и «почвы», на которой оно развилось, возраста больного и т. д. У тех больных, где при средних начальных суточных дозах (на-

пример, 10—15 мг седуксена или 20—30 мг элениума внутрь) возникает миорелаксация, кратковременный перерыв в лечении (2—3 дня) с последующим постепенным наращиванием дозировок в течение 10—15 дней устраняет нарушения моторики, обусловленные снижением тонуса мышц.

При назначении транквилизаторов миорелаксирующий эффект наблюдается, как правило, нестойко, но в ряде случаев проявляется довольно стойко уже в первые дни терапии, препятствуя повышению дозы препарата, и требует перерыва в лечении. Внутривенное капельное введение седуксена и элениума приводит к миорелаксации у большинства больных, снижение мышечного тонуса в этих случаях бывает сравнительно кратковременным и быстро исчезает по окончании введения препарата.

Наличие миорелаксации, степень ее выраженности и генерализации обычно не зависят от суммарной дозы препарата, напротив, при длительном приеме транквилизаторов миорелаксации обычно не наблюдается.

У большинства больных миорелаксирующее действие бывает лабильным и проявляется, как правило, в первые дни терапии. При этом обращает внимание неодинаковая степень выраженности миорелаксации в различных мышечных группах. Так, например, при приеме седуксена в дозах 15—30 мг у ряда больных отмечается слабость в ногах, а при большей выраженности миорелаксации она распространяется на мышцы туловища и в меньшей степени — на мышцы рук и шеи. При внутривенном введении седуксена одновременно возникает релаксация мышц ног, туловища, рук и шеи. Однако ни разу нами не наблюдалось нарушение тонуса оральных или мимических мышц и дыхательной мускулатуры.

При неврологическом обследовании понижение мышечного тонуса и снижение силы мышц под действием транквилизаторов выступает очень четко. Однако в этих случаях сухожильные и периостальные рефлексy не проявляют тенденции к снижению или повышению. Коленные и ахилловы рефлексy при многократном повторном их вызывании не изменяются.

Учитывая известный механизм возникновения миорелаксации, связанный с блокированием полисинаптических связей, нами (совместно с В. Н. Прокудиным), по предложению фармакологов Ю. И. Вихляева и Т. А. Клыгуль, в качестве корректора миорелаксирующего действия транквилизаторов был применен азотнокислый стрихнин. При этом учитывалось, что в эксперименте стрихнин является хорошим антагонистом блокаторов полисинаптических связей. Стрихнин применялся в виде 0,1% раствора подкожно 1,3—3,0 в день. Под его влиянием, как правило, уменьшалась мышечная слабость, что давало

возможность продолжения терапии транквилизаторами. Однако из-за малой эффективности стрихнина как корректора миорелаксирующего действия транквилизаторов при приеме внутрь его длительное курсовое назначение, вероятно, нецелесообразно.

Третья группа побочных явлений, наблюдаемых во время лечения транквилизаторами, определяется возможностью возникновения к ним психологического привыкания и «пристрастия» с развитием (в крайне редких случаях) явлений психической и физической зависимости от препарата.

У больных преимущественно с невротическими, психопатическими, неврозоподобными и психопатоподобными расстройствами, а также отличающихся легкой внушаемостью, уже в первые дни проявления транквилизирующего эффекта может появиться своеобразное «пристрастие» к «защитному» успокаивающему эффекту транквилизатора. Опасаясь, что состояние вновь может ухудшиться после хотя бы временного прекращения его приема, больные очень тщательны в приеме препаратов, после выписки из больницы делают большие запасы медикаментов, отказываются пользоваться идентичными препаратами под новым для них названием. Во многих случаях они стремятся как можно дольше бесперебойно пользоваться транквилизаторами, чтобы не быть «эмоционально взрывчатыми» или «не терять» приобретенной в результате терапии уверенности в себе. Даже случайное временное прекращение терапии приводит к субъективно отмечаемому ухудшению состояния, которое вновь улучшается сразу же после возобновления лечения. Описываемое психологическое привыкание («зависимость») к транквилизаторам, как нам представляется, не является выражением патологического пристрастия, характерного для наркотических веществ. Об этом, в частности, свидетельствует возможность достаточно резкого обрыва приема транквилизаторов после их многолетнего непрерывного употребления без каких-либо абстинентных явлений.

Хотя нами не наблюдалось ни одного случая наркомании с явлениями физической зависимости от препарата, учитывая имеющиеся данные литературы, возможность ее возникновения (особенно при назначении мепробамата и некоторых других транквилизаторов) полностью исключить нельзя. Вместе с тем указываемая зарубежными авторами частота возникновения наркоманий при приеме транквилизаторов нам представляется завышенной за счет отнесения к ним описанного психологического привыкания к препаратам.

Для профилактики привыкания больных к транквилизаторам необходима соответствующая психотерапия, начинать которую следует с первых дней лечения. С этой же целью нами

разработана методика прерывистого амбулаторного назначения транквилизаторов. При необходимости длительного применения транквилизаторов после начального лечебного курса они периодически назначаются больным с пограничными формами нервнопсихических расстройств сроком на 10—14 дней при возможности возникновения дезадаптирующей ситуации или на начальных этапах декомпенсации состояния. При этом используется подобранная во время курсового лечения наиболее оптимальная терапевтическая доза препарата. Как показал специальный сравнительный анализ, этот метод не уступает по своей эффективности длительному непрерывному курсу амбулаторной терапии. Однако исчезает риск возникновения привыкания к транквилизаторам, а также уменьшается частота других побочных явлений терапии.

Частота и степень выраженности всех побочных эффектов, несмотря на общность их тенденций, варьируют в достаточно широких пределах у каждого транквилизатора. Это требует дифференцированного выбора препарата при учете всех сторон его терапевтического действия и эффектов, осложняющих терапию.

ОБ ОСОБЕННОСТЯХ И СТРУКТУРЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Э. Ф. ЛАВРЕЦКАЯ

Ввиду того, что эпилептическая болезнь сопровождается развитием как различных пароксизмальных состояний, так и разнообразных психопатологических нарушений, для ее лечения наряду с противосудорожными препаратами все шире применяются психотропные средства. Однако закономерности действия психофармакологических препаратов на больных эпилепсией изучены мало. Большинство экспериментальных и клинических работ по этой проблеме посвящены, в основном, вопросу влияния психотропных препаратов на судорожный синдром.

В истории психофармакотерапии эпилепсии можно выделить три периода. В первые годы после введения в клинику психотропных препаратов преувеличивалось эпилептогенное действие некоторых психотропных препаратов (Н. Н. Зак, 1957; Т. А. Невзорова, 1960; Узунов, Т. Fazekas et al., 1957 и др.). Примерно с 1960 года появились обнадеживающие сообщения, подтверждающие положительное влияние психотропных препаратов, в том числе аминазина, тизерцина, мелипрамина и др., на больных эпилепсией (Р. Г. Голодец, 1960; Т. А. Невзорова, 1960; Н. Г. Амбрумова и Б. Г. Целибеев, 1958; А. И. Болдырев, 1972 и др.). В настоящее время целесообразность применения психотропных средств для лечения больных эпилепсией является общепризнаным: начинается углубленное изучение закономерностей действия психотропных средств и на эту группу больных.

В клинической практике нередко отмечается перенос сведений, полученных при изучении действия психофармакотерапии на больных шизофренией, в клинику эпилепсии, что не всегда оправдано и возможно, так как влияние психотропных препаратов на больных эпилепсией отличается рядом особенностей, обусловленных спецификой патологического процесса, существенно отличающегося от шизофренического по влиянию на функции мозга и обязательным взаимодействием в процессе терапии психотропных и противосудорожных средств; имеют значение и особенности дозировок и сочетаний препаратов. Видимо, этими моментами могут определяться и отличия в действии нейролептиков на больных эпилепсией.

Нами проанализированы результаты лечения 675 больных эпилепсией, из них выбрано 350 больных, получавших повторные курсы нейролептической терапии по поводу различных психопатологических нарушений. У всех больных давность заболевания превышала 5 лет и в больницу они стационарировались в связи с затяжными и рецидивирующими галлюцинаторно-параноидными или аффективными эпилептическими психозами, по поводу глубоких личностных изменений, дисфорий, нарушающих их адаптацию во внебольничных условиях.

Динамическое наблюдение позволило выявить ряд особенностей в действии нейролептиков на эту группу больных. Основные из них могут быть определены следующим образом.

1. Эффект нейролептиков у больных эпилепсией выражен значительно слабее, мягче, чем у больных шизофренией или алкогольными психозами. Это особенно ярко демонстрируется на примере алифатических производных фенотиазина. Хотя основное свойство этих препаратов вызывать седативно-транквилизирующий эффект сохраняется, оно никогда не достигает такой степени, как у больных с другими формами патологии. Нейролептики этой группы лишь смягчают уровень психической активности, эмоционального напряжения больных эпилепсией, не вызывая собственно «нейролепсии», психической индифферентности, характерных для их эффекта при других болезненных процессах.

2. Имеется диссоциация между влиянием психотропных препаратов на аффективную и двигательную сферы больных эпилепсией. Часто преобладает и раньше проявляется второй компонент их эффекта. Это особенно четко выявляется при изучении действия аминазина, тизерцина на больных с дисфориями и сумеречными расстройствами сознания.

Хотя путь введения медикаментов всегда влияет на выраженность, быстроту наступления эффекта, при лечении больных эпилепсией особенно резко отмечается различие в действии нейролептиков при пероральном и парентеральном путях

их введения. Этими и некоторыми другими особенностями действия нейролептиков обусловлено, видимо, и своеобразие структуры и клиники их побочных эффектов у больных эпилепсией.

Прежде всего необходимо подчеркнуть сравнительную редкость типичных проявлений нейролептического синдрома у данной группы больных, а выраженность имевших место побочных реакций была настолько мягкой, что они обнаруживались лишь при целенаправленном исследовании. Если для терапии нейролептиками больных шизофренией наиболее характерны неврологические медикаментозные нарушения, в частности экстрапирамидный синдром (у 30—90% больных — Г. Я. Авруцкий, 1964; И. Я. Гурович, 1971; Э. П. Флейс, 1971; J. Delay et. K. Deniker, 1961; F. Flugel, 1955 и др.), то для больных эпилепсией закономерны иные соотношения различных типов побочных реакций.

Анализ лечения больных эпилепсией средними и большими дозами нейролептических препаратов (аминазин, тизерцин, тиоридазин, трифтазин, мажептил, френолон, модитен-депо, неулептил, галоперидол, триседил) позволяет следующим образом классифицировать наблюдавшиеся побочные реакции и осложнения.

1. Соматические: а) нарушения функций желудочно-кишечного тракта; б) нарушения сердечно-сосудистой деятельности; в) изменения функции мочевыделительной системы; г) изменения со стороны крови.

2. Психические: а) преходящие обострения эпилептического психоза; б) транзиторное углубление дисфории и личностных нарушений; в) трансформация сумеречных расстройств сознания; г) расстройства половой функции.

3. Трансформация эпилептических пароксизмов.

4. Неврологические: а) подострый экстрапирамидный синдром, преимущественно гипокинето-гипертонический; б) вегетативные нарушения; в) нарушения мышечного тонуса.

5. Кожные.

6. Привыкание к препаратам.

Все группы расстройств нейролептического генеза отличались от таковых при шизофрении как количественно, так и качественно. Соматические нарушения (8,9%; 5,8÷11,9) развивались подостро, иногда были следствием хронически текущего процесса. Крайне редко (2 больных) наблюдались коллаптоидные состояния, несмотря на частое применение аминазина и тизерцина, которые склонны вызывать это нарушение сосудистого тонуса у больных с другими формами патологии. Артериальное давление вслед за введением этих нейролептиков менялось у больных эпилепсией значительно меньше, чем у боль-

ных шизофренией и больных алкогольными психозами, в среднем соответственно на 10, 18 и 26 мм. рт. ст. Иногда наблюдались нарушения питания стенки миокарда, особенно в процессе лечения тизерцином. Желудочно-кишечных расстройств, особенно обострений гастрита, холецистита, колита, после назначения аминазина, тизерцина, трифтазина, триседила отмечалось больше (см. табл. 1). Особенностью соматических побочных эффектов являлось отсутствие аминазиновых гепатитов, хотя дезинтоксикационная функция печени без клинических проявлений нарушалась у 1,4% ($0,16 \div 2,7$) больных, получавших нейролептическую терапию.

Среди психических побочных расстройств 6% (4,1—9,5) отсутствовал синдром психической индифферентности. Лишь у больных с преобладанием брадипсихических, тормозных явлений иногда происходило их некоторое углубление; больные становились еще более медлительными, вялыми, торпидными. Чаще отмечалось временное углубление депрессивно-ипохондрических нарушений и дисфорий (2,9%, $1,1 \div 4,7$). Этому способствовали субъективно неприятные вегетативные сдвиги, возникающие в первые дни лечения нейролептическими препаратами. Отмечены также преходящее углубление параноидного синдрома в начале курса лечения, усиление его аффективного компонента. Интерес представляет наблюдающаяся при назначении больших доз нейролептиков (аминазин, тизерцин, галоперидол) трансформация сумеречного расстройства сознания. При этом отмечено уменьшение глубины нарушения сознания, последующей амнезии, присоединение симптомов делирия, онейроида.

Особо следует отметить частоту половых нарушений (около 12% больных), как правило, в виде снижения либидо и потенции, хотя не всегда удается проследить связь этих расстройств с нейролептической терапией.

Неоднократно обсуждался вопрос о влиянии психотропных препаратов на частоту и характер эпилептических припадков. Имеются сообщения об эпилептогенном действии ряда нейролептиков (Н. Н. Зак, 1957; Г. Узунов и Эм. Ацев, 1964; G. Fabbish, 1970 и др.). Наши экспериментальные и клинические наблюдения позволяют утверждать, что нейролептики, особенно при их сочетании с противоэпилептическими средствами, не усиливают судорожную готовность мозга и не увеличивают количества припадков. Чаще происходит трансформация пароксизмов, исчезновение одних и появление других компонентов. Отмечается сглаживание вегетативной ауры, исчезновение клинического компонента припадка, уменьшение глубины нарушений сознания и амнезии приступа, появление сенестопатических нарушений в структуре пароксизма.

Побочные нарушения и осложнения нейролептической терапии больных эпилепсией

Препараты	Кол-во больных	Кол-во курсов лечения	Соматические						Психические					Неврологические					трансформац. пароксизмов	кожные
			Коллапсы	нарушен. пи- тан. миокарда	гепатиты	субклинич. нарушен. функции печен.	гастриты и колиты, обост.	цистит	задержка мо- чеиспускания	обострен. деп- рессивн. ипо- хондр. наруш.	времен. углуб. дисфории	трансформа- ция сумеречн. состояния	преходящее обостр. парано- идн. симптом.	с-м психич. индифферент- ности	гипокинето- гиперкинет. синдром	локальный дискинетич.	вегетативн. нарушен.			
Аминазин	270	596	1	2	—	3	6			2	2	2		—	—		1	4	2	
Тизерцин	120	380	1	4	—	1	4			1	2	1		—	—		1	1		
Тиоридазин	68	104																1		
Неулептил	22	30					1													
Трифтазин	90	136				2				1		1			3		3	1		
Мажептил	48	58	—					1		1			2			1			1	
Френолон	50	90								1								1		
Модитен-депо	25	32	—			1		1							3	1	1	1		
Галоперидол	60	128	—	1				1			1	2			2		1	2		
Триседил	48	52	—				1						2		2			1		
ВСЕГО:						31—8,9% (5,8 ÷ 11)					21—6% (4,1 ÷ 9,5)		18—5% (2,8 ÷ 7,5)			12—3,4% (1,4—5,4)				

Медведи
Восток
редко, в
редктор
Пред
тика.
векне, ред
тому чавин
рофеноны
решешетос
болше заты
бы, токаль
Вегетат
поливостин
во рту, нар
Среди п
ратов на
факторов,
Первая свя
ного тону
тельствуют
шений, но и
савиги (К.
и др.). Есте
вержен дей
Вторая
стенем псих
стоящему
тельствуют
ратов (фен
ферменты к
ция этих ф
психотропн
лабляет и у
путях их вв
зиплепсию,
происходит
лечебного э

Побочные нарушения и осложнения нейролептической терапии больных эпилепсией

Препараты	Кол-во больных	Кол-во курсов лечения	Соматические							Психические				Неврологические				
			Коллапсы	нарушен. пи- тан. миокард?	гепатиты	субклинич. нарушен. функции печен.	гастриты и колиты, обост.	цистит	задержка мо- чеиспускания	обострен. деп- рессивн. ипо- хондр. наруш.	времен. углуб. дисфории	трансформа- ция сумеречн. состояния	преходящее обостр. парано- идн. симптом.	с-м психич. индифферент- ности	гипокинетогиперкинет. синдром	локальный дискинетич.	вегетативн. нарушен.	трансформац. пароксизмов
Аминазин	270	596	1	2	—	3	6		2	2	2	—	—	—	1	4	2	
Тизерцин	120	380	1	4	—	1	1		1	2	1				1	1		
Тиоридазин	68	104															1	
Неулептил	22	30				2	1		1		1			3	3	1		
Трифтазин	90	136							1						1		1	
Мажептил	48	58	—						1	1		2				1		
Фрепелон	50	90						1		1				3	1	1	1	
Молнген-депо	25	32	—			1					2			2	1	2		
Галоперидол	60	128	—	1			1		1	1		2					1	
Триседил	48	52	—															
ВСЕГО:					31—8,9% (5,8 ÷ 11)					21—6% (4,1 ÷ 9,5)		18—5% (2,8 ÷ 7,5)			12—3,4% (1,4—5,4)			

Неврологические нарушения (5,1%; 2,8÷7,5) развивались редко, всегда подостро, быстро сглаживались действием корректоров и исчезали при снижении дозы или отмене нейролептика. Преимущественно наблюдались гипокинето-гипертонические, редко гиперкинето-гипертонические явления у больных, получавших пиперазиновые производные фенотиазина и бутирофеноны парентерально. Лишь у одного больного, длительно лечившегося модитеном-дено, синдром паркинсонизма принял более затяжное течение, и у одного больного отмечался стертый локальный дискинетический синдром.

Вегетативные нарушения проявлялись в виде повышенной потливости, сальности лица, преходящей тахикардии, сухости во рту, нарушений моторики желудочно-кишечного тракта.

Среди причин своеобразного действия психотропных препаратов на больных эпилепсией можно выделить две группы факторов, требующих специального обсуждения и изучения. Первая связана с особенностями повышенного и дисгармоничного тонуса нервных процессов при эпилепсии, о чем свидетельствуют не только особенности психопатологических нарушений, но и известные нейрофизиологические и биохимические сдвиги (К. И. Погодаев, 1973; У. Пенфилд и Г. Джаспер, 1953 и др.). Естественно, что такой повышенный тонус меньше подвержен действию психотропных препаратов угнетающего типа.

Вторая группа факторов связана, видимо, со взаимодействием психотропных и противосудорожных препаратов. К настоящему времени накоплен значительный материал, свидетельствующий о влиянии ряда противоэпилептических препаратов (фенобарбитал, дифенин и др.) на микросомы печени, ферменты которых участвуют в метаболизме лекарств. Индукция этих ферментов способствует ускоренному метаболизму психотропных препаратов (А. Remmer, Н. Marker, 1965), ослабляет и укорачивает их эффекты, особенно при одинаковых путях их введения в организм. Эти факты важны для клиники эпилепсии, где взаимодействие лекарств в процессе терапии происходит постоянно, что сказывается как на характере их лечебного эффекта, так и на специфике побочных реакций.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕЙРОЛЕПТИКОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

В. Л. МАКЕЕВА

В связи с возрастающей популярностью психотропных препаратов пролонгированного действия вопросы нервно-психических осложнений, возникающих при их применении, приобрели особую актуальность. Данные результатов первых исследований пролонгированных препаратов были опубликованы во Франции в 1964 году. В других странах пролонгированные нейролептики начали применяться позднее.

Специальных работ, посвященных проблеме побочных эффектов препаратов пролонгированного действия, в доступной литературе мы не встретили. Авторы, освещающие вопросы терапии пролонгированными нейролептиками, в основном останавливаются на побочных явлениях, развивающихся в начале лечения. Хайнрих, Кречмер, Р. Я. Вовин подчеркивают хорошую переносимость препаратов пролонгированного действия, обращают внимание на отсутствие аллергических реакций и даже утверждают, что, по их наблюдениям, побочные явления были настолько незначительны, что ни в одном случае не возникало необходимости в прекращении лечения. В то же время опыт других исследователей (Расмуссен, Грэфе, Ван-Праг, Ван-Местер) показал, что в значительном проценте случаев введение пролонгированных препаратов приходилось прерывать из-за побочных явлений. По-видимому, столь разноречивые данные обусловлены в основном различной методикой терапии, т. е. различными дозами вводимых препаратов, интервалами между инъекциями и различным контингентом боль-

ных. Ламбер, Мидне, Симсон и другие наблюдали у больных в начале лечения сонливость, вялость, неусидчивость.

Симсон, Барса и Заундерс подчеркивали, что особенно часто возникает акатизия. По их данным, акатизию не во всех случаях удается купировать при назначении корректоров. По наблюдениям Делэ и Симсона, в 10—15% случаев после первых инъекций возникали также акинетико-гипертонические расстройства и тремор конечностей. Камерер наблюдал гиперкинетические расстройства в виде окулогирных кризов, блефароспазма и дизартричной речи. Частота возникновения этих нарушений, по мнению различных авторов, не одинакова. Так, Гейрал, Делэ и Рэно утверждают, что лишь у 10—20% больных в начале лечения не возникает экстрапирамидных расстройств. Курланд считает, что среди экстрапирамидных расстройств чаще наблюдаются тремор, повышение мышечного тонуса и акатизия. Гейрал с соавторами наблюдал на фоне акинетико-ригидного синдрома, развившегося через несколько дней после первой инъекции пипотиазина-пальмитата, тазовые расстройства в виде недержания мочи и кала. Наряду с этими расстройствами, Аллан, Уайт, Бориштейн, Лэвр и Генри описали два случая злокачественного гипертермического синдрома, возникшего после двух инъекций (50 и 100 мг с интервалом в одну неделю) флюфеназин-деканата.

Наряду с побочными явлениями, возникающими в начале лечения, некоторыми авторами описаны неврологические нарушения, проявляющиеся на более поздних этапах терапии. Рейрал с соавторами на 25—29 день лечения после 6 инъекций флюфеназин-деканата наблюдал акинезию и апатию. После назначения корректоров в повышенных дозах через 5 дней эти расстройства прекратились. Другие авторы описали затяжные экстрапирамидные нарушения, которые не купировались при назначении корректоров. Так, Ламбер наблюдал у одного пациента тремор верхних конечностей в течение года после прекращения лечения флюфеназин-энантатом. Паго также отмечал у одного больного резко выраженный паркинсонизм. Затяжные экстрапирамидные расстройства, по мнению исследователей, возникают крайне редко. Большинство авторов (Делэ, Ламбер, Г. Я. Авруцкий, И. Я. Гуровик, А. Б. Смулевич и др.) отмечают, что побочный эффект препаратов пролонгированного действия в принципе аналогичен таковому при непродолжительных нейролептиках.

Наше сообщение основано на изучении неврологического статуса 200 больных (87 женщин, 113 мужчин) в период терапии тремя препаратами пролонгированного действия: флюфеназин-деканат (модитен-депо) — 80 больных, флюпентиксол-деканат (флюанксол-депо) — 70 больных, пипотиазин-паль-

митат (препарат 19552) — 50 больных. Возраст пациентов был от 19 до 62 лет. Большинство из них в возрасте до 45 лет. По нозологической принадлежности больные распределялись следующим образом: шизофрения — 191 больной, МДП — 5 больных, психопатия в стадии декомпенсации — 4 больных. Длительность заболевания была не менее трех лет. Большинство пациентов до назначения препаратов пролонгированного действия уже лечились нейролептиками и антидепрессантами. Ни у одного из них во время предшествующей терапии не отмечалось тяжелых неврологических осложнений. В этой группе также не было пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями, текущими или перенесенными в прошлом органическими заболеваниями центральной нервной системы.

Лечение проводилось в клинических и амбулаторном отделениях по принятой в Институте психиатрии АМН СССР методике. Модитен-депо вводился внутримышечно в разовых дозах 12,5—25 мг с интервалами между инъекциями от 2 до 4 недель. Максимальные дозы достигали 37,5 мг. Разовые дозы флюанксола-депо составляли в среднем 20—40 мг (максимальные дозы 100 мг) с интервалами между инъекциями в 1—2 недели. Пипотиазин-пальмитат назначался также в виде внутримышечных инъекций по 50—100 мг препарата раз в 5—7 дней (максимальные дозы достигали 150 мг).

Учитывая литературные данные (Мишо, Юге, М. Я. Цукульковская с соавт. и А. Б. Смудевич с соавт.), с целью профилактики побочных расстройств уже при первых инъекциях больным были назначены корректоры (циклодол, ромпаркин, нораксин в средние-суточные дозах 6—8 мг.) Длительность терапии пролонгированными нейролептиками варьировала от 2 месяцев до 2 лет.

В процессе лечения пролонгированными препаратами у 115 больных (57,5% случаев), несмотря на применение корректоров, отмечались разнообразные побочные эффекты, наблюдавшиеся как в начале, так и на более поздних этапах терапии.

Побочные явления периода адаптации к терапии (продолжавшегося первые 2 недели) отмечены у 100 больных (50% случаев). Среди них были вегетативные расстройства (ощущение физической слабости, сонливость, иногда тахикардия, парез аккомодации), которые возникали у 84 (из 100) пациентов через несколько часов после первой и второй инъекции препарата. Экстрапирамидные расстройства, развивавшиеся после первых инъекций препарата, обычно носили преходящий характер. У 15 (из 100) больных это были явления паркинсонизма, у 41 — акатизия. У 5 (из 70) пациентов после первых инъекций препарата флюанксол-депо наблюдался гиперкинетический синдром в виде тремора конечностей. У 5 (из 50)

больных в начале терапии пипотиозин-пальмитатом отмечен ограниченный судорожный синдром (судорога взора, судороги лицевой мускулатуры и судороги отдельных мышечных групп туловища). Судорожных припадков не наблюдалось ни у одного пациента. У 3 больных в начале лечения пипотиозин-пальмитатом отмечены тазовые расстройства в виде проходящей задержки мочи. Все перечисленные побочные расстройства, как правило, наблюдались в течение первых 24—48 часов после 1—2 инъекции препарата. Лишь явления акатизии у некоторых пациентов возобновлялись после последующих инъекций и также через 1—2 дня прекращались.

Особую группу среди побочных расстройств составили более тяжелые и затяжные осложнения, развившиеся на относительно поздних этапах терапии, после 4—6 инъекций, т. е. спустя 1,5—2 месяца от начала лечения. Такие осложнения отмечены у 15 больных (7,5% случаев). У 6 пациентов, леченных препаратами пролонгированного действия (2 — флюанксол-депо, 3 — пипотиозин-пальмитатом и 1 — модитен-депо), экстрапирамидные расстройства оказались столь тяжелыми и стойкими, что не купировались, несмотря на проводимую терапию, в течение 3—6 месяцев. В то же время в начале терапии у этих 6 больных не возникало существенных побочных расстройств.

Затяжные экстрапирамидные расстройства в основном характеризовались сочетанием синдрома паркинсонизма и явлений акатизии. При синдроме паркинсонизма отмечалось сочетание брадикинезии с олигокинезией. В начале отмечалась ригидность мышц лица, полуптоз век, повышение пластического тонуса преимущественно в нижних конечностях, иногда с симптомом «зубчатого колеса». Одновременно наблюдался мелкий тремор языка, тремор пальцев рук, замедленная дизартричная речь. При назначении корректоров в повышенных дозах явления мышечной гипертонии сменялись мышечной гипотонией. Однако замедленность и бедность движений, особенно отсутствие содружественных движений рук при ходьбе, а также гиперкинетические расстройства в виде мелкого тремора в дистальных отделах преимущественно верхних конечностей оставались. Кроме того, у некоторых больных на фоне этих расстройств периодически возникали симптомы, свидетельствовавшие о преходящем повышении тонуса различных мышц. У одних пациентов это выразилось в преходящем затруднении при глотании, у других — в изменениях голоса, а у некоторых — в преходящем затруднении при мочеиспускании. Данные нарушения, как правило, наблюдались в течение нескольких часов или 2—3 суток и затем самостоятельно проходили. У некото-

рых больных затяжные неврологические нарушения сочетались с явлениями депрессии.

Затяжные экстрапирамидные расстройства, развившиеся при терапии нейролептиками пролонгированного действия, имели ряд особенностей в сравнении с затяжными и хроническими экстрапирамидными расстройствами, наблюдающимися при лечении непролонгированными психотропными препаратами. Эти особенности заключались в преобладании акатизии над паркинсонизмом. В структуре же паркинсонизма также преобладал гиперкинетический синдром над акинетическим, т. е. был более выражен тремор, а не акинетико-ригидный синдром. Для затяжных расстройств при терапии модифен-депо в основном была характерна акатизия, при терапии флюанксол-депо — мелкий ритмичный тремор конечностей, особенно верхних с соответствующей дизартричной речью. При лечении пипотиазин-пальмитатом, как правило, наблюдалось сочетание паркинсонизма и явлений акатизии.

В то же время при применении препаратов пролонгированного действия мы не наблюдали стойких оральных гиперкинезов конечностей, столь характерных для затяжных экстрапирамидных расстройств, возникающих при лечении непролонгированными нейролептиками.

Возникновение затяжных нервно-психических расстройств при лечении препаратами пролонгированного действия возможно не только в процессе терапии, но и по окончании лечения.

Поздние экстрапирамидные расстройства, отмеченные у 15 наших пациентов, у 9 из них продолжались в течение 2—3 недель, а у 6 в течение 3—6 месяцев.

Купирование этих нарушений проводилось путем проведения в начале курса дезинтоксикационной терапии, после которой интенсивность их, как правило, уменьшалась. В последующем больным увеличивались дозы корректоров до 12—16 мг, а некоторым назначались транквилизаторы типа седуксена в дозах 5—10 мг внутримышечно. Назначение перечисленных препаратов в более высоких дозах было нецелесообразно, так как не только не уменьшало выраженности неврологических расстройств, а, наоборот, усиливало тремор, нарушения речи, а у некоторых пациентов способствовало развитию кратковременных делириозных расстройств. Купирование неврологических нарушений не всегда удавалось. У 6 пациентов, несмотря на проводимую терапию, экстрапирамидные расстройства прекратились лишь через 3—6 месяцев после окончания лечения.

Таким образом, проведенное исследование показало, что неврологические побочные эффекты в начале лечения препаратами пролонгированного действия наблюдаются довольно

часто. Однако это в основном побочные явления в виде вегетативных, кратковременных экстрапирамидных и судорожных расстройств, которые возникают после первой и второй инъекции препарата и быстро прекращаются при назначении корректоров в обычных дозировках. Тяжелые осложнения в виде затяжных экстрапирамидных расстройств наблюдаются редко. Появление тяжелых экстрапирамидных расстройств у больных в поздние сроки лечения (после 4—6 инъекции препарата) являлось опасным прогностическим признаком. В таких случаях показано проведение курса дезинтоксикационной терапии, а в последующем назначение корректоров в повышенных дозах.

О ПОБОЧНОМ ДЕЙСТВИИ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОРГАН ЗРЕНИЯ

И. Л. ГОЛЬДОВСКАЯ

Сложность анатомического и функционального строения глаза, тонкость структуры его тканей, высокая чувствительность зрительных функций ко всякого рода воздействиям определяют частую подверженность органа зрения побочному действию лекарственных веществ. Многообразие психотропных препаратов с разным химическим строением обуславливает и различные типы их воздействия на глаз.

С 1964 года по настоящее время в Институте психиатрии АМН СССР проводится регулярное офтальмологическое обследование больных во время лечения их психотропными препаратами различных групп — нейролептиками, транквилизаторами, антидепрессантами, солями лития. Наш материал включает 6000 пациентов в возрасте 17—86 лет, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении по поводу различных психических заболеваний.

Офтальмологическое обследование включало определение зрительных функций, офтальмоскопию, тонометрию, а у определенных групп больных также кампиметрию, исследование цветоощущения и цветовых порогов, биомикроскопию, гониоскопию, тонографию и т. д. Полученные результаты позволяют дать характеристику побочного действия на орган зрения некоторых групп психотропных препаратов.

1. Нейролептики.

Обследовано с применением ряда специальных методов офтальмологического исследования две группы больных, которым проводилась терапия нейролептиками.

Первую группу составили 200 пациентов, получавших максимальные суточные дозы аминазина (300—800 мг) длительные сроки (от 4 до 15 лет с перерывами). Биомикроскопия преломляющих сред глаз выявила нежные светлорозовые точечные отложения на передней поверхности хрусталика у двух человек. Эта патологическая пигментация хрусталиков не вызывала снижения зрительных функций.

Наши данные расходятся с результатами наблюдений зарубежных авторов (Грейнер и Берри, Сиддел, Де Лонг, Вилер с соавт. и многие другие), отмечавших у 11—70% обследованных патологическую пигментацию роговицы и хрусталика нередко в сочетании с пигментацией конъюнктивы и кожи. Причина этого расхождения в значительно более высоких, по сравнению с применявшимися в наших условиях, дозах аминазина (800—2000 мг в сутки), которые вводили больным на протяжении месяцев и лет. Тем не менее все авторы отмечают сохранность зрительных функций аминазиновой пигментации органа зрения.

Во вторую группу мы включали 400 больных, получавших нейрорепрессанты фенотиазинового ряда с пиперидиновым кольцом и боковой цепи молекулы-сонапакс (тиоридазин, меллерил). Исследование зрительных функций (периметрия, кампиметрия, определение цветовых порогов) и офтальмоскопия при динамическом наблюдении не выявили в отличие от данных некоторых американских исследований (Викли с соавт., Мак Кланган, Мэй с соавт. и др.) каких-либо клинических симптомов поражения органа зрения. По-видимому, определяющим в возникновении осложнений, описанных этими авторами (токсическая пигментная ретинопатия со снижением центрального и периферического зрения), являлись очень высокие (токсические) дозы сонапакса, применявшиеся в наших условиях (100—400 мг в сутки), не представляют опасности для глаз.

Для изучения влияния на зрительные функции антидепрессантов обследовались 3000 больных, находившихся на лечении трициклическими антидепрессантами — триптизолом (амитриптилин), мелипрамином (амипрамин, тофранил). Половину пациентов этой группы составили больные пожилого и старческого возраста. Дозы препаратов варьировали от 20 до 200 мг, продолжительность лечения — от нескольких недель до 12 лет (с перерывами). Побочное действие трициклических антидепрессантов на орган зрения было обусловлено их холинолитическими свойствами и выражалось в мидриазе, парезе аккомодации, сосудистых поражениях и провокации или декомпенсации глаукомы. Мидриаз и парез аккомодации были распространены, почти постоянным проявлением действия препаратов у лиц молодого возраста. Основные закономерности разви-

тия пареза аккомодации — наибольшая выраженность в первые дни и недели терапии при гиперметропии в сравнении с эметропией и миопией. Существенного клинического значения это побочное действие препаратов не имеет, лишь в ряде случаев требуется дополнительная коррекция зрения на близком расстоянии.

Сосудистые поражения органа зрения мы наблюдали у двух больных (39 и 48 лет) с выраженной лабильностью сосудистой системы (вегето-сосудистая дистония у одной, гипертоническая болезнь 1-й стадии с резкими колебаниями артериального давления — у другой). В обоих случаях развился спазм сосудов зрительно-нервного пути с резким снижением центрального зрения и типичными изменениями поля зрения. В результате своевременной отмены препаратов, сосудорасширяющей и витаминотерапии достигнуто полное восстановление зрительных функций.

Среди 1500 пациентов пожилого и старческого возраста, получающих трициклические антидепрессанты, отмечалось два случая провокации глаукомы у лиц, ранее не страдавших этим заболеванием, и три случая декомпенсации процесса у больных глаукомой, которым антидепрессанты были назначены до офтальмологического осмотра при отсутствии анамнестических сведений о наличии у них глаукомы. У всех пяти больных клиническая картина заболевания представляла собой типичный острый приступ глаукомы. У трех больных приступ удалось купировать консервативными методами лечения, у двух — потребовалось хирургическое вмешательство.

Особое внимание привлекает тот факт, что все пять случаев провокации или декомпенсации глаукомы под действием антидепрессантов трициклического ряда относились к закрытоугольной форме этого заболевания, при которой узкий угол передней камеры может блокироваться при мидриазае корнем радужки. Значительно чаще встречается открытоугольная, или простая, форма глаукомы, при которой мидриаз опасности не представляет, и в лечении даже применяется адреналин и близкие к нему препараты. Это побудило нас критически подойти к существующему положению о глаукоме как абсолютном противопоказании к применению трициклических антидепрессантов с учетом неоднородности патогенетических форм заболевания. Измерение внутриглазного давления у 10 здоровых с открытым углом передней камеры и у 5 больных с открытоугольной глаукомой до и после приема триптизола не показало каких-либо изменений офтальмотонуса. В связи с полученными данными мы сочли возможным применить антидепрессанты с холинолитическими свойствами (триптизол, мелипрамин) под строгим офтальмологическим контролем (пациенты регу-

лярно осматривались с применением гониоскопии, эластотонометрии, тонографии, по А. П. Нестерову) у лиц с компенсированной открытоугольной глаукомой.

Нами наблюдалась группа из 30 больных открытоугольной глаукомой, получавших трициклические антидепрессанты с перерывами на протяжении от нескольких месяцев до 12 лет. Ни в одном из этих 30 случаев не отмечалось декомпенсации офтальмотонуса и снижения зрительных функций. Таким образом, как это следует из приведенных наблюдений, согласующихся с опубликованными в последние годы данными Траухербека, Лейдекера, Тилия, противопоказанием к применению антидепрессантов трициклического ряда является только закрытоугольная глаукома.

Специальное офтальмологическое обследование проводилось также у 300 больных, которым проводилось лечение антидепрессантами из группы ингибиторов моноаминоксидазы (6 человек получали имипразид до 200 мг в сутки, а 294 — нуредаль (ниамид, ниламид) в суточной дозе до 400 мг). Проводились периметрия, кампиметрия, исследование цветоощущения и цветовых порогов. У трех больных в процессе лечения возникли начальные симптомы поражения зрительных нервов: у одной больной при терапии имипразидом появились жалобы на изменение восприятия зеленого и красного цветов, объективно обнаружены выраженные расстройства цветоощущения по приобретенному типу: у двух пациентов, получавших ниамид, обнаружено нарушение цветоощущения и сужение поля зрения на зеленый цвет. Отмена препаратов привела к быстрому восстановлению зрительных функций. Отмечая относительную редкость и слабую степень поражения зрительных нервов при терапии ингибиторами МАО (особенно нуредаль) в наших случаях, что может быть связано, с одной стороны, с кратковременностью введения, а с другой, — с небольшим суточным количеством вводимого препарата, нельзя не учитывать литературных данных о тяжелых ретробульбарных невритах с развитием атрофии зрительных нервов под действием препаратов этой группы (Франдсен, Джоунс, Симпсон и др.).

Под нашим наблюдением находилось 100 больных, получающих препараты лития (сульфат лития, углекислый литий, оксипутират лития) с лечебной и профилактической целью в течение 1—1,5 лет. Суточная доза лития составляет при пересчете на углекислый литий 600—1200 мг. Во избежание явлений интоксикации введение лития проводилось под контролем содержания препарата в крови.

Помимо обычного офтальмологического осмотра мы производили биомикроскопию хрусталиков и исследовали гидродинамику глаз. При этом учитывали изменения водно-электро-

литного баланса организма, которые вызывают соли лития (Ску, Симич), а также то, что внутриглазная жидкость имеет ионный состав, типичный для других экстраклеточных жидкостей, и путем выделения из нее катионов через эпителий хрусталика поддерживается постоянство его ионного состава. Данные тонометрии и тонографии показали, что офтальмотонус и гидродинамические показатели глаз пациентов под действием лития существенно не изменяются. Биомикроскопически у 7 из 100 больных до лечения литием диагностирована начальная старческая катаракта, не снижавшая остроты зрения. В процессе терапии у 3 из этих 7 пациентов отмечено внезапное и резкое прогрессирование стационарных до этого помутнений хрусталика, определялся кортикальный тип старческой катаракты с выраженными явлениями гидратации хрусталика. Вскоре после отмены лития прогрессирование катаракты прекратилось. Эти наблюдения позволяют предположить, что действие солей лития на эпителий хрусталика и мембраны хрусталиковых волокон, усиливая процесс их гидратации, может привести к прогрессированию старческой катаракты. Несмотря на малочисленность наших наблюдений, их необходимо учитывать при лечении больных пожилого возраста.

Обобщая приведенные данные о побочном действии психотропных препаратов на орган зрения, все многообразные побочные явления со стороны глаз можно разделить на две основные группы: а) связанные с вегетотропными свойствами препаратов (парез аккомодации, спазмы сосудов, провокация глаукомы) и б) обусловленные более предпочтительным действием отдельных препаратов (аминазиновая пигментация преломляющих сред глаза, токсическая амблиопия под действием ингибиторов МАО, прогрессирование старческой катаракты при приеме солей лития).

Клиническая значимость побочного действия психотропных средств на орган зрения варьирует в широких пределах: от пареза аккомодации, не представляющего опасности для глаз, до тяжелых токсических поражений сетчатки и зрительных нервов.

Развитию побочных явлений и осложнений способствуют как индивидуальные особенности организма, так и кумулятивная способность некоторых препаратов. Степень выраженности нарушений зрительных функций в большинстве случаев зависит от дозы лекарственного вещества.

Наши многолетние динамические наблюдения показывают, что опасность серьезных осложнений психотропной терапии на орган зрения при средних и малых дозах препаратов крайне невелика. Своевременный офтальмологический контроль позволяет предотвратить их полностью или выявить в ранней, обратимой стадии процесса.

И
У
НЕ
При
потнази
высоки
сред г
Веггу,
и др.),
1965, М
Нес
шинство
тов и ос
Нами
мощью
тодов. П
ей, квант
ния, иссл
говая чу
ва, элект
лексное
стояние
топически
ного нерва
Были в
ных, при
также воз
7 Зак. 1127

ИЗМЕНЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ ФЕНОТИАЗИНОВОГО РЯДА И АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

А. М. ШАМШИНОВА

При длительной многолетней терапии нейролептиками фенотиазинового ряда (аминазин и тизоридазин) с применением высоких суточных доз наблюдаются пигментации различных сред глаза, так называемый кожно-глазной синдром (Greiner, Berry, 1964; Barsa, 1964; Satanove, 1965; Zellickson, Zeller, 1964 и др.), и дистрофические изменения сетчатой оболочки (Sidall, 1965; Mathalone, 1968; Alcemade, 1968 и др.).

Несмотря на разнообразие отмеченных изменений, большинство авторов указывают на обратимость побочных эффектов и осложнений или субклинический характер их течения.

Нами было обследовано 94 больных шизофренией с помощью комплекса клинических и электрофизиологических методов. При этом, наряду с офтальмоскопией, биомикроскопией, квантитативной периметрией, исследованием цветоощущения, исследовались феномен Гайдингера, электрическая пороговая чувствительность глаза и лабильность зрительного нерва, электроретинограмма, реоофтальмограмма. Такое комплексное исследование позволяло оценить функциональное состояние наружных и внутренних слоев сетчатой оболочки, скотопических и фотопических ее компонентов, а также зрительного нерва и хориоидеи.

Были выделены три относительно однородные группы больных, при этом учитывались форма и давность заболевания, а также возраст.

В первой контрольной группе больных шизофренией, не получающих нейролептической терапии (20 чел.), не было выявлено каких-либо функциональных нарушений со стороны органа зрения.

Вторая группа состояла из 52 больных, получающих аминазин (27 чел.) или трифтазин (25 чел.) непрерывно от 3 до 12 лет. При этом суточная доза аминазина в стационаре была 300—600 мг, в период поддерживающей терапии она уменьшалась до 50—15 мг; суточная доза трифтазина в стационаре была 20—60 мг, в период амбулаторного лечения — 12—20 мг. Как правило, жалоб со стороны органа зрения в этой группе не было.

У 12 больных этой группы при биомикроскопии выявлялась мелкоочаговая или диффузная пигментация лимбальной зоны, у 2 — настолько интенсивная, что напоминала кольцо Кайзер-Флейшера. У 10 больных были обнаружены очень мелкие буроватые, золотистые и беловатые звездчатые наложения на передней капсуле хрусталика, а также пылевидные вкрапления в виде облачка, располагающиеся субкапсулярно в центральной части. У 12 больных выявлены дистрофические изменения сетчатой, со снижением остроты центрального зрения до у 3 больных — 0,6—0,9. Глазное дно имело атипичное перераспределение пигмента как в центральных, так и в периферических отделах. Макулярная область была более пигментированной, чем в норме. На фоне этой пигментации располагались желтоватые мелкоточечные вкрапления дистрофического характера. На периферии можно было наблюдать участки облысения, соответствующие частичной атрофии внутренних слоев хориоидеи. На фоне последних отмечались глыбки пигмента или пигментная крапчатость, а также нежные желтоватые дистрофические очажки. Эти тонкие изменения были отчетливо видны при прямой офтальмоскопии или при биомикроскопии глазного дна.

Квантитативная периметрия в фотопических условиях освещенности и кампиметрия не выявили изменений в поле зрения. У всех больных феномен Гайдингера был в пределах нормы, что подтверждало отсутствие относительных центральных скотом. Не было найдено приобретенных изменений со стороны цветовоспринимающего аппарата. Однако у большинства больных установлено явное снижение световой чувствительности в ходе темновой адаптации, начиная с 5—15 мин. от начала исследования, когда доминируют в функциональном отношении скотопические палочковые элементы сетчатой оболочки.

Изменение электрической пороговой чувствительности глаза у больных, получающих аминазин, было выявлено в 8 случаях, получающих трифтазин, — в 13. Эти данные свидетельст-

вуют о нерезких изменениях функций внутренних слоев сетчатой оболочки.

Электроретинограмма, характеризующая функциональное состояние наружных слоев сетчатой оболочки, у 1/3 больных была изменена и носила субнормальный характер. Начальные патологические изменения выявлялись как в палочковом, так и в колбочковом аппарате сетчатки, хотя со стороны последнего в значительно меньшей степени.

Реографические исследования глаз, проведенные нами выборочно у 20 больных, показали закономерное снижение кровонаполнения сосудистого тракта глаз у 12 больных. Изучение корреляционной зависимости электроретинограммы и реографического коэффициента указало на возможность одновременного изменения функциональных показателей сетчатой оболочки и хориоидеи, сосуды которой, как известно, питают наружные слои сетчатой оболочки. Существенных изменений со стороны зрительного нерва, по данным лабиальности, в результате длительного влияния аминазина и трифтазина не отмечено.

В третью группу вошли больные шизофренией (22 чел.), находящиеся на первом курсе лечения, получающие трифтазин в дозе 20—60 мг в сутки.

Органических изменений в этой группе больных со стороны оболочек глаза выявлено не было, однако наблюдались функциональные нарушения со стороны сетчатой оболочки, аналогичные отмеченным во второй группе. У большинства больных выявлено снижение световой чувствительности глаза в ходе темновой адаптации, у 10 — снижение электрической пороговой чувствительности глаз, у 11 больных электроретинограмма носила субнормальный характер. Кровонаполнение сосудистого тракта в этой группе больных также оказалось сниженным.

Динамическое наблюдение было проведено за 12 больными с выявленными дистрофическими изменениями сетчатой оболочки и ее функциональными нарушениями. Полученные данные показали, что в тех случаях, когда дозировка применяемого нейролептика была такой же, как и при первичном осмотре, или несколько меньше, нарастания патологической симптоматики не наблюдалось. В отдельных случаях при значительном снижении дозы аминазина или трифтазина пигментация лимбальной зоны глаза и сетчатой оболочки уменьшалась, а выявленные прежде функциональные расстройства (сниженная световая чувствительность глаз, электрическая пороговая чувствительность, а также субнормальная электроретинограмма) не обнаруживались, и показатели их приближались к норме.

У больных, получающих аминазин и трифтазин выявлено снижение функций скотопического палочкового аппарата сет-

чатой оболочки, подтверждаемое методом электроретинографии и исследованием темновой адаптации. Эти изменения в клинической офтальмологии обычно встречаются при патологических изменениях сетчатой оболочки и являются результатом нарушения в ней фотохимического цикла. У этих же больных отмечены начальные изменения во внутренних слоях сетчатой оболочки. Указанные изменения во внутренних слоях сетчатой оболочки носили функциональный, субклинический характер и, видимо, были связаны в большей степени с особенностями индивидуального реагирования.

В то же время дистрофические изменения сетчатой оболочки отмечались только на фоне длительной непрерывной нейролептической терапии и относились к группе отдаленных побочных эффектов.

Циркуляторные нарушения в хориондее, возможно, связаны с гипотензивным действием производных фенотиазинового ряда, в отдельных случаях в сочетании с изменениями в электрокардиограмме, они, вероятно усугубляют патологические проявления последней.

Существенных различий в характере и степени выраженности побочного действия аминазина и трифтазина на зрительный анализатор не обнаружено, что объясняется принадлежностью обоих препаратов к фенотиазиновому ряду и сходством патогенетического механизма их действия.

Из данных литературы известна способность производных фенотиазина кумулировать в тканях, содержащих преимущественно меланин. По данным Potts (1962), через 48 часов после введения фенотиазинов экспериментальным животным концентрация в увеальном тракте в 50 раз превышает уровень их в тканях других органов. Из работ Potts (1962), Greiner, Nicolson (1964), Bernstein (1970) известно также, что аминазин, благодаря своему химическому строению, способен образовывать свободные радикалы и быть «донором» электронов. Способностью образовывать свободные радикалы обладает и меланин, который может служить акцептором электронов. Благодаря этому в организме возникают новые продукты взаимодействия меланина с аминазином, откладывающиеся в тканях. Скапливаясь в большом количестве, фенотиазины вызывают в наружных члениках палочек и колбочек сетчатки определенные биохимические изменения, которые, в свою очередь приводят к морфологическим изменениям и являются, таким образом, причиной лекарственных дистрофий (Meier Ruge, 1967).

Можно думать, что у наблюдаемых нами больных на фоне обычных, незавышенных доз фенотиазиновых производных также происходят биохимические нарушения, хотя и менее выраженные, результатом которых является целый ряд функцио-

Осложнения
встречаются
при МАО.
По данным
различия зрительных
анализаторов
Frandsen, 19
Нами в т
ных, которые
своему биохимическому
дазы. Каждые
2—4 мес. в до
ратом в разн
шение центра
лось концент
10—40°; резк
телей лабил
оставалась в
ми со сторон
лось некоторы
ых нервов.
После нем
генное, в теч
функций до н
которая полу
ые (60 мг в
стмену преп
могло явлив
токсической э
На фоне н
кали вегета
с анализатор
азного давл
редставляют
Таким обра
аратов отм
выраженности
тора. Возмо
клинически
наличии жалоб

нальных расстройств сетчатой оболочки, описанных выше. При этом нельзя исключить опосредованного влияния нейролептических препаратов через центральную нервную систему на степень изменения функциональных показателей, находящихся в физиологических условиях под контролем последней.

Осложнения со стороны органа зрения наблюдаются и при применении препаратов, относящихся к другим классам психотропных средств, в частности антидепрессантам, ингибиторам МАО.

По данным литературы, эти препараты могут вызывать поражения зрительных нервов, в наиболее тяжелых случаях заканчивающиеся их атрофией (И. Л. Гольдовская, 1970, 1973; Frandsen, 1962; Gillispil et al., 1959).

Нами в течение нескольких месяцев наблюдались 4 больных, которые получали сафразин, препарат, являющийся по своему биохимическому действию ингибитором моноаминоксидазы. Каждый из этих больных получал препарат в течение 2—4 мес. в дозе до 60 мг в сутки. На фоне лечения этим препаратом в разные сроки у этих больных наступило резкое ухудшение центрального зрения (до 0,1—0,05). При этом отмечалось концентрическое сужение полей зрения на белый свет на 10—40°; резкое нарушение цветоощущения, снижение показателей лабильности зрительного нерва. Электроретинограмма оставалась в пределах нормы. При первичном осмотре изменений со стороны глазного дна отмечено не было, лишь намечалось некоторое побледнение височных половин дисков зрительных нервов.

После немедленной отмены сафразина наблюдалось постепенное, в течение 1 месяца, восстановление всех зрительных функций до их нормализации у 3 больных, а у одной больной, которая получала препарат в большей дозе, чем другие больные (60 мг в сутки) и более длительно (4 мес.), несмотря на отмену препарата, развилась атрофия зрительного нерва, возможно явившаяся результатом ретробульбарного неврита токсической этиологии.

На фоне применения психотропных препаратов иногда возникали вегетативные функциональные расстройства зрительного анализатора со спазмом аккомодации и повышением внутриглазного давления. Эти осложнения наименее изучены, хотя представляют определенную угрозу зрительным функциям.

Таким образом в результате применения психотропных препаратов отмечаются разнообразные по локализации, степени выраженности и обратимости изменения зрительного анализатора. Возможность их возникновения должна учитываться клиницистами в процессе длительной фармакотерапии, а при наличии жалоб больных на снижение зрительных функций сле-

дует проводить тщательное обследование во избежание более грубых и серьезных нарушений. Возможно, в тех случаях, когда патологические изменения со стороны органа зрения не обнаруживаются при обычных методах исследования, при наличии жалоб больных целесообразно подумать о снижении дозы психотропного препарата или замене его другим аналогичного действия.

по

Нео
произв
различ
диолог
стему
чивы.
ет на
1967)
al., 19
конечн
al., 19
родап
зывает
по нац
приеме
но-сосу
яет на
В за
изучени
стую си
нии пре
зателям
судисто
ума ил
диоскле
Под
34 жени

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

В. А. РАЙСКИЙ, Н. Я. ЛИВШИЦ

Несмотря на широкое использование транквилизаторов — производных 1,4-бензодиазепина (элениум, седуксен и др.) при различных патологических состояниях, в том числе и в кардиологической клинике, их влияние на сердечно-сосудистую систему изучено недостаточно, а имеющиеся данные противоречивы. В некоторых работах указывается, что седуксен не влияет на частоту пульса и артериальное давление (J. Katz et al., 1967), другими авторами отмечается гипотензия (J. Dalen et al., 1969), бради- или тахикардия (J. Barrer, 1964), изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ (A. Granata et al., 1968, 1970). Еще меньше клинических исследований такого рода посвящены элениуму, который, по данным J. Hagger, вызывает небольшую брадикардию при внутривенном введении; по нашим данным (В. А. Райский и др., 1967), при длительном приеме внутрь больными без органической патологии сердечно-сосудистой системы элениум, так же как и седуксен, не влияет на частоту пульса, артериальное давление и ЭКГ.

В задачу настоящего исследования входило сравнительное изучение влияния элениума и седуксена на сердечно-сосудистую систему в клинических условиях при однократном введении препаратов парентерально больным с нормальными показателями системы кровообращения и при наличии сердечно-сосудистой патологии, а также при длительном приеме элениума или седуксена внутрь больными с постинфарктным кардиосклерозом и сопутствующей невротической симптоматикой.

Под наблюдением находилось 143 больных (109 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 16 до 61 года.

Изучение реакций сердечно-сосудистой системы на однократное парентеральное введение седуксена было проведено у 40 больных. У 24 из них не отмечалось патологических изменений аппарата кровообращения, у 6 исследованных имели место функциональные изменения типа вегетативно-сосудистой дистонии, в 3 случаях — гипертоническая болезнь 2-й ст. и атеросклероз коронарных артерий с приступами стенокардии, и 7 человек перенесли инфаркт миокарда, причем у 3 из них остались обширные рубцовые изменения миокарда и аневризма левого желудочка.

В начале исследования после 15-минутного пребывания больного в спокойном горизонтальном положении, у него регистрировали частоту пульса, артериальное давление, ЭКГ и поликардиограмму (ПКГ). Затем вводили седуксен внутримышечно (28 человек) или внутривенно (12 человек) в дозе от 10 до 30 мг, что составляло от 0,15 мг/кг до 0,5 мг/кг и производили измерение частоты пульса и артериального давления каждые 30 минут, а ЭКГ и ПКГ с часовым интервалом на протяжении 2 часов.

Контрольную группу составили 10 соматически здоровых людей, исследованных по той же методике, но с применением физиологического раствора вместо седуксена. Было показано, что после вливания физиологического раствора на фоне почти 3-часового пребывания больного в спокойном горизонтальном положении происходит незначительное, но достоверное урежение пульса, в то время как артериальное давление, электрокардиограмма и фазы систолы левого желудочка не меняются.

При внутримышечном введении седуксена было отмечено небольшое, но достоверное урежение пульса, более выраженное, чем в контрольной группе. В 6 случаях через 30 минут после введения седуксена частота пульса увеличилась, а затем начала снижаться.

Незначительно, но статистически достоверно (на 10—12 мм рт. ст.) уменьшилось систолическое артериальное давление. Тенденция к гипотензии отмечалась уже в первые полчаса после введения препарата и сохранялась в течение всего исследования. В 2 случаях систолическое артериальное давление снизилось на 40—65 мм (при исходном 200—185 мм), и в 4 случаях на 20—30 мм. Диастолическое артериальное давление, как правило, не менялось и лишь в 4 случаях повысилось на 15—20 мм.

При внутривенном введении седуксена изменения сердечного ритма зависели от дозы препарата. При вливании относительно малых доз (0,21—0,27 мг/кг) пульс достоверно урежался в среднем на 10—13 в 1 минуту (в отдельных случаях на 22—28). Максимальный брадикардический эффект развивался.

через 1—1,5 часа после вливания. В то же время при вливании седуксена в более высоких дозах (0,34—0,5 мг/кг) сразу же наступало учащение пульса в среднем на 14 в 1 минуту (в отдельных случаях на 28—30). Через 15 минут пульс становился реже, хотя в течение 2 часов так и не достигал среднего исходного уровня. Выше было сказано, что учащение пульса было зарегистрировано также у 6 больных после внутримышечного введения седуксена, однако оно было выражено в меньшей степени, и при этом не отмечалось связи с дозировкой препарата. Эти наблюдения подтверждают данные J. Hagger (1964 г.), отмечавшего у части больных после приема седуксена тахикардию.

Внутривенное введение седуксена вызывало снижение систолического артериального давления (в среднем на 10—12 мм, в отдельных случаях на 20 мм рт. ст.). Гипотензивный эффект отмечался сразу же после окончания вливания и достигал максимума через 15—30 минут. Постепенно давление повышалось и к концу второго часа приближалось к исходному. Диастолическое давление снижалось лишь в единичных случаях на 10—15 мм рт. ст.

Электрокардиографические изменения при однократном парентеральном введении седуксена выражались в появлении брадикардии, синусовой аритмии (3 человека), в 2 случаях электрокардиографическая картина улучшилась за счет приближения смещенного вниз интервала ST к изолинии, уменьшения и исчезновения отрицательных и увеличения слабopоложительных зубцов T в левых грудных отведениях (у одного из этих больных в прошлом был тяжелый трансмуральный инфаркт миокарда с исходом в аневризму). В то же время в 6 случаях, в том числе у 2 больных с обширными рубцовыми изменениями после инфарктов миокарда, электрокардиограмма выявила отрицательную динамику в виде уменьшения положительных, появления или увеличения отрицательных зубцов T в стандартных и, в основном, грудных отведениях.

При анализе фазовой структуры систолы левого желудочка после однократного парентерального введения седуксена отмечены признаки ухудшения сократительной способности миокарда, выразившиеся в уменьшении механического коэффициента и внутрисистолического показателя, увеличении индекса напряжения, а также уменьшении начальной скорости повышения внутрижелудочкового давления ($P < 0,001$). Эти изменения появлялись обычно через 30 минут после внутривенного или через 1 час после внутримышечного введения седуксена и сохранялись на протяжении двух часов исследования.

Изменения ПКГ проявлялись чаще у больных с корональ-

ной патологией, а также при внутривенном введении седуксена по сравнению с внутримышечным.

Влияние элениума на вышеуказанные гемодинамические показатели было исследовано по той же методике у 23 больных. У 8 из них не было изменений сердечно-сосудистой системы, у 5 отмечалась вегетативно-сосудистая дистония, у 2 — гипертоническая болезнь 1—2-й степени, у 1 — атеросклероз венечных артерий сердца с явлениями стенокардии, и 7 человек перенесли в прошлом инфаркт миокарда.

Элениум вводили внутримышечно (15 человек) и внутривенно (8 человек) в дозе от 30 до 60 мг (0,37—1 мг/кг).

Среднее уменьшение частоты пульса, наступавшее после введения элениума, не превышало брадикардический эффект седуксена и не зависело от способа парентерального введения, а также от исходной частоты пульса. Максимальное брадикардическое действие наблюдалось через 30—60 минут после введения препарата, и уменьшение частоты пульса не превышало 12—16 в 1 минуту.

Артериальное давление, как правило, не менялось.

После парентерального введения элениума, по данным ЭКГ, в 5 случаях возникла синусовая аритмия; в одном случае (постинфарктного кардиосклероза) еще более замедлилась бывшая до этого нарушенной атрио-вентрикулярная и интравентрикулярная проводимость, в другом отмечено увеличение положительных и исчезновение отрицательных фаз Т в грудных отведениях.

Фазовый анализ систолы левого желудочка выявил признаки ухудшения сократительной способности миокарда ($P < 0,001$). Существенной разницы в действии элениума при внутримышечном и внутривенном его введении не отмечалось, что, по-видимому, частично связано с тем, что при внутривенном вливании его эффект по сравнению с седуксеном (в адекватных дозах) возникает позднее и развивается более постепенно.

80 человек, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, получали внутрь седуксен (5—30 мг/сутки) и элениум (10—30 мг/сутки) в связи с различными вариантами невротических состояний (астеническими, астено-ипохондрическими, астено-депрессивными). Средняя продолжительность терапии составляла от 1 до 3 месяцев. Все это время больные не получали никаких других лекарств, кроме нитроглицерина или валидола при ангинозных болях. За период наблюдения 2—4 раза в стандартной обстановке исследовались частота пульса, артериальное давление, ЭКГ и ПКГ. Отмеченные изменения кровоснабжения миокарда, возбудимости и проводимости носили разноплановый характер; нет убедительных доказательств их связи

с приемом транквилизаторов, скорее все эти изменения вызывались причинами, не связанными с терапией (неравномерная физическая нагрузка, различные экзогенные влияния). Достоверных сдвигов частоты пульса и артериального давления не было.

Таким образом, по нашим данным, оба транквилизатора — седуксен и элениум — при парентеральном введении оказывают влияние на частоту пульса, электрокардиограмму и структуру систолы левого желудочка сердца.

В отличие от элениума седуксен при парентеральном введении обладает гипотензивным действием, которое, как правило, выражено умеренно, но в некоторых случаях — значительно и связано с угнетающим влиянием препарата на процессы центральной регуляции сосудистого тонуса (V. A. Raisky et al., 1972). По сравнению с элениумом более выражено влияние седуксена на частоту сердечных сокращений. Эти данные совпадают с другими клиническими наблюдениями, которые говорят о большей вегетотропной активности седуксена среди других транквилизаторов бензодиазепинового ряда. В основе двухфазного действия седуксена на сердечную деятельность, по-видимому, находятся изменения биоэлектрической активности в симпатических нервах за счет блокады вазодепрессорной области продолговатого мозга, отмеченные при изучении центрального эффекта седуксена на сердечно-сосудистую систему (Ю. Б. Розонов и др., 1973). С этим же фактом можно связать и ухудшение кровоснабжения миокарда, отмеченное в некоторых случаях при парентеральном введении седуксена (по данным ЭКГ).

Учитывая гипотензивный эффект, а также возможность ухудшения трофики миокарда при парентеральном введении седуксена, следует с осторожностью подходить к назначению этого препарата парентерально при кардинальных катастрофах, сопровождающихся гипотензией или потенциально опасных в этом плане, а также при других состояниях, чреватых острой гипотензивной реакцией. При прочих равных условиях в этих случаях предпочтительнее элениум, обладающий меньшим влиянием на гемодинамику и ЭКГ. При приеме внутрь в малых и средних дозах оба препарата практически не оказывают влияния на пульс, артериальное давление, электро- и поликардиограмму.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭКСТРАПИРАМИДНОГО СИНДРОМА, ВЫЗВАННОГО ДЛИТЕЛЬНОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЕЙ

А. Ю. МАГАЛИФ, Н. Б. ЛАСКОВА

В течение последних 14 лет в литературе появилось большое число публикаций, посвященных описанию гиперкинезов, возникающих в процессе психофармакотерапии и носящих затяжной, а затем и хронический характер. Они обозначаются как поздние дискинезии (L. Uhrbrandt, A. Faurbye, 1960; G. Crane, 1968) — синдром терминальной экстрапирамидной недостаточности, «дефект»-синдром (S. Haddenbrock, 1964; R. Battegay, 1966), персистирующие дискинезии (J. Evans, 1965; W. Pöldinger, 1968), необратимые дискинезии (W. Kline, 1968), хронический экстрапирамидный синдром (И. Я. Гуровиц, Э. П. Флейс, 1969).

Большинством авторов отмечается сравнительная редкость этих экстрапирамидных расстройств, но тем не менее увеличение числа сообщений о хроническом экстрапирамидном синдроме свидетельствует о возросшем интересе к этой проблеме.

В связи с большой резистентностью к лечению хронический экстрапирамидный синдром не рассматривается большинством исследователей в рамках побочного эффекта нейролептиков, а относится ими к категории серьезных осложнений психофармакотерапии.

Настоящая работа носила поисковый характер и имела целью выявить средства, а также разработать комплекс терапевтических мероприятий, эффективных при хроническом экстрапирамидном синдроме.

Были обследованы 29 больных шизофренией (22 женщины и 7 мужчин), у которых в процессе нейролептической терапии

возникли стойкие гиперкинезы. По возрасту больных распределяли следующим образом: 19 лет — 1 человек; 20—29 лет — 3; 30—39 лет — 4; 40—49 лет — 4; 50—59 лет — 7; старше 60 лет — 9 человек. Длительность непрерывной фармакотерапии, во время которой сформировались гиперкинезы, у 4 больных составляла 12—15 месяцев, у остальных — не менее 3 лет. У большинства наблюдавшихся нами больных насильственные движения отмечались в течение 2—3 лет, у 2 человек — более 5 лет.

В литературе неоднократно подчеркивалось значение органической недостаточности центральной нервной системы для возникновения и формирования хронического экстрапирамидного синдрома (И. Я. Гурович, Э. П. Флейс, 1969; W. Kline, 1968 и др.). Подробное изучение преморбидных особенностей и неврологические исследования больных позволили выявить у 11 из них церебральный атеросклероз, у 6 — гипертоническую болезнь с церебральными нарушениями, у 5 — резидуальные явления перенесенного менингоэнцефалита и церебрального арахноидита, у 2 — последствия черепно-мозговой травмы. 5 больных ранее лечились инсулиновыми шоками и электросудорожной терапией, что рассматривается многими исследователями в качестве факторов, предрасполагающих к развитию в дальнейшем гиперкинезов при приеме нейролептиков (H. Lehnmann et al., 1970).

По клинической картине наблюдавшиеся гиперкинезы можно было условно разделить на локальные (23 человека) и генерализованные (6 человек). У большинства больных локальные гиперкинезы носили характер оральных (ритмические, однообразные чмокающие или сосательные движения губ, высовывание языка, облизывание губ, движения нижней челюсти) и сочетались иногда с гемипараспазмом лицевой мускулатуры.

У 8 больных отмечались хореоформные движения пальцев рук, часто напоминающие симптом счета монет, отдельные миоклонии в различных группах мышц, тремор. Эти гиперкинезы у 6 больных наблюдались одновременно с оральными или лицевыми. Хронический экстрапирамидный синдром у 4 больных был представлен спастическим тортиколлисом на фоне слабо выраженного торсионно-деформирующего гиперкинеза.

Генерализованный экстрапирамидный синдром помимо описанных лицевых (оральных) дискинезий включал в себя разнообразные хореоформные дискинезии в мышцах шеи, конечностей и туловища. Больные совершали ряд стереотипных движений, сгибались назад и в стороны, поднимая и опуская плечи, взмахивая руками, заламывая их за спину, поворачивая голову, подтягивая колени к груди. Гиперкинезы головы, наряду с

хореоформными, носили иногда спастический характер, сопровождаясь внезапными необычайно резкими ее поворотами, болезненными в области шейных мышц. Попеременные движения ног создавали впечатление ходьбы на месте, а иногда пританцовывания. У 2 больных наблюдались также гиперкинезы дыхательной мускулатуры и голосовых связок, что приводило к резкой задержке дыхания, а затем шумному выдоху.

Длительно существующие гиперкинезы (особенно генерализованные) сопровождаются появлением характерных психических нарушений, напоминающих в целом психо-органический синдром. Появляются назойливость, раздражительная слабость, ухудшение памяти, интеллектуальная истощаемость. Несмотря на стойкость и однообразие, удавалось отметить некоторый «функциональный» оттенок гиперкинезов, заключающийся в их усилении или ослаблении в зависимости от эмоционального состояния больных, степени самоконтроля и т. д. Психические нарушения, возникающие при гиперкинезах, переплетаясь с психотическими расстройствами, создавали часто сложную психопатологическую картину. Так, нередко имеющаяся в структуре заболевания депрессивная симптоматика приобретала резко выраженный тревожный оттенок с назойливым, однообразным повторением одних и тех же жалоб чаще ипохондрического характера. В случаях превалирования в клинической картине параноидной симптоматики больные нередко включали гиперкинезы в фабулу бреда, заявляя, например, что произвольные движения «создают преследователи».

На темп развития гиперкинезов оказывали влияние различные факторы. Имели существенное значение применение мощных нейротропных средств (мажентил, триседил, трифтазин и др.), особенности органической недостаточности центральной нервной системы. Часто хронические гиперкинезы возникали вслед за быстрой отменой длительной фармакотерапии.

Наблюдения за динамикой развития хронического экстрапирамидного синдрома позволили установить, что наиболее быстро появлялись оральные гиперкинезы и тортиколлис. Более медленно формировались насильственные движения в мышцах туловища и конечностей, и последними возникали гиперкинезы дыхательной мускулатуры.

В то время как нерезко выраженные локальные хронические гиперкинезы имели главным образом косметическое значение, генерализованные нередко определяли состояние больных, лишая их трудоспособности и даже возможности обслуживать себя. Поэтому важным было уже минимальное уменьшение выраженности гиперкинезов, достигнутое в результате их лечения.

Во всех работах, посвященных хроническому экстрапирамидному синдрому, подчеркивается его большая резистентность к терапии. Наблюдавшиеся нами больные ранее также регулярно в течение длительного времени получали разнообразные корректоры без существенного улучшения.

Сравнительное изучение целого ряда препаратов, обладающих центральным холинолитическим действием, показало, что наиболее эффективным оказалось парентеральное введение арпенала (до 100—120 мг в сутки), акинетона (до 15 мг в сутки) и поналида (до 15 мг в сутки).

Терапевтическое действие препаратов отмечалось в первые 10 дней их применения и состояло прежде всего в некотором общем ослаблении выраженности гиперкинезов независимо от их локализации и характера. В последующем наибольшей редукции подвергались насильственные движения дыхательной мускулатуры, конечностей, торсионно-деформирующие. Моторика больных постепенно становилась более свободной, увеличивались паузы между гиперкинезами, движения приобретали более целенаправленный характер. Почти полностью ликвидировались периоды моторного возбуждения «с разбрасыванием» конечностей, стереотипным пританцовыванием, заламыванием рук, сжиманием и разжиманием пальцев, червеобразными движениями туловища и т. д. У 2 больных исчезли гиперкинезы, вызывавшие нарушения ритма дыхания. Постепенно больные получали возможность обслуживать себя и даже заниматься трудотерапией.

Вместе с тем гиперкинезы, распространявшиеся на оральную область, мышцы лица, шейную мускулатуру, в значительно меньшей степени подвергались обратному развитию и полностью не исчезали.

Характерным для всех больных было постепенное ослабление эффективности указанных холинолитических корректоров. Кроме того, при попытке заменить инъекции приемом препаратов внутрь их лечебное действие резко уменьшалось, что методически значительно усложняло проведение лечения.

В связи с вышесказанным нами были предприняты попытки поиска корректоров среди препаратов с принципиально иным механизмом действия, в частности среди нейролептиков. При этом мы исходили из того, что, во-первых, как указывалось выше, у некоторых больных отмена нейролептических средств приводила к усилению существующих гиперкинезов, а в ряде случаев даже к появлению их. Возобновление терапии в какой-то степени уменьшало экстрапирамидные расстройства. Во-вторых, имеется много публикаций об эффективности целого ряда нейролептиков при некоторых органических ги-

перкинезах различной этиологии (например, при малой хорее и хорее Гентингтона).

В качестве корректора нами был применен сонапакс (меллерил) в дозах от 50 до 150 мг в сутки, обладающий по сравнению с другими нейролептиками наименее выраженным побочным действием и сочетающий адрено- и холинолитическую активность. Уже первые попытки использования сонапакса в качестве корректора обнаружили его эффективность. У всех 19 больных, принимавших препарат, было отмечено заметное уменьшение гиперкинезов. При специально проведенном сопоставлении терапевтическое действие сонапакса оказалось более высоким, чем у актинетона, арпенала и поналида, особенно при генерализованных гиперкинезах. Катамнестическое наблюдение сроком более 3 лет свидетельствует о том, что длительный прием сонапакса обычно не ведет к падению его терапевтической активности.

8 больным с локальными гиперкинезами назначался лепонекс — нейролептик с выраженным холинолитическим действием и практически полным отсутствием побочного неврологического эффекта. Препарат в таблетках применялся в среднесуточной дозе 75—100 мг. Спустя несколько дней происходило заметное уменьшение выраженности оральных гиперкинезов, у некоторых больных — прекращение их на несколько часов. При спастической кривошее понижался тонус находящейся в состоянии спазма грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

Существенным в терапевтическом действии сонапакса и лепонекса был их антипсихотический и седативный эффект, приобретавший особое значение у больных с тревожно-депрессивным эффектом, а также при наличии в статусе выраженной психопатоподобной симптоматики, т. е. расстройств, способствующих в значительной степени усилению гиперкинезов.

Одной из важных особенностей хронических гиперкинезов, более характерной для генерализованных форм, является их склонность к периодическим спонтанным обострениям. Последние нередко связаны с общим состоянием больных, недостаточным питанием, инфекционными заболеваниями и т. д. В этот период для повышения терапевтической эффективности одновременно с сонапаксом или лепонексом назначались инъекции поналида, а также общеукрепляющая терапия (поливитаминная, глюкоза, малые дозы инсулина и т. д.). Такая комплексная терапия во всех случаях способствовала уменьшению гиперкинезов.

В литературе имеются единичные сообщения (S. Sato, R. Daly, H. Peters, 1971; F. Gerssenbrand, P. Prosenz, 1963) об относительной активности резерпина и допегита при лечении хронического экстрапирамидного синдрома. Их терапевтическое

действие, по-видимому, обусловлено влиянием на повышенное содержание допамина и серотонина на уровне подкорковых ядер мозга, что является одним из патогенетических звеньев развития гиперкинезов (А. Kogczyn, 1972; A. Villeneuve et al, 1970). Резерпин в дозах до 3 мг в сутки назначался нами 2 больным с тортиколлисом и 2 — с оральными гиперкинезами, которые были резистентны к другим видам терапии. У всех больных отмечалось ослабление гиперкинезов, причем наиболее полному обратному развитию подвергались оральные гиперкинезы, а также единичные гиперкинезы в мышцах рук и плечевого пояса, которые наблюдались одновременно с тортиколлисом.

Лечение одной больной допегитом в дозе до 8 таблеток в сутки привело через неделю к стойкому уменьшению тортиколлиса и почти полному исчезновению хореоформных гиперкинезов рук.

Показания к применению резерпина и допегита ограничивались гипотензивным эффектом и депрессогенным действием препаратов.

Таким образом, результаты проведенной нами работы свидетельствуют скорее об относительном, чем об абсолютном характере резистентности хронического экстрапирамидного синдрома. Последнее подтверждается тем, что у всех исследованных больных удалось добиться в большей или меньшей степени ослабления гиперкинезов.

С помощью терапевтического анализа можно было выявить зависимость резистентности гиперкинезов от локализации, а также последовательность их обратного развития, особенно наглядную у больных с генерализованным синдромом.

Наиболее стойкими оказались гиперкинезы, возникающие на начальных этапах формирования синдрома: оральные, лицевые, тортиколлис. Легче поддавались терапии хореоформные гиперкинезы конечностей, торсионно-деформирующие и дыхательные, появившиеся в более поздний период. Это может свидетельствовать как о неидентичности механизмов развития гиперкинезов различной локализации, так и о роли изменений структур, ответственных за появление и формирование гиперкинезов, приобретающих по мере прогрессирования синдрома все более стойкий характер.

Эффективность препаратов с различным механизмом действия является дополнительным подтверждением сложности патогенеза хронического экстрапирамидного синдрома, в возникновении которого, по-видимому, наряду с другими факторами принимают участие как адрено-, так и холинергические структуры головного мозга, что обуславливает целесообразность более широкого применения комплексного лечения.

МИДАНТАН В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОГО ПАРКИНСОНИЗМА

И. М. КАМЯНОВ

Нейролептический паркинсонизм — одна из частых форм осложнений терапии нейролептиками.

В настоящее время не вызывает сомнения, что возникающие в процессе лечения нейролептическими средствами экстрапирамидные нарушения подлежат терапии. Г. Я. Авруцкий (1971) указывает, что появление экстрапирамидных расстройств не должно препятствовать терапии основного заболевания. Однако он полагает, что возникновение этих явлений следует считать нежелательным компонентом терапии нейролептиками, требующим дополнительного лечения корректорами на фоне продолжающейся психофармакотерапии. Снижение дозировки нейролептических средств или их отмена, за которыми может следовать редукция этих нарушений, часто бывают невозможными из-за тяжести психопатологического состояния больного. Кроме того, многие больные субъективно тяжело переживают появление экстрапирамидных нарушений.

До настоящего времени для терапии и профилактики нейролептического паркинсонизма в нашем распоряжении были только холинолитические препараты, которые нередко оказывались неэффективными даже при значительном повышении их дозировок. Вместе с тем это повышение вызывало возникновение побочных явлений, связанных с холинолитическим эффектом (сухость во рту, сердцебиение, нарушение аккомодации, нарушение функции желудочно-кишечного тракта).

Поиск новых препаратов, эффективных в борьбе с нейролептическим паркинсонизмом и пригодных для его профилактики, является актуальной задачей психофармакологии.

В 1965 году в Институте органического синтеза АН Латв. ССР Я. Ю. Полис под руководством профессора С. А. Гиллера из нескольких сот синтезированных новых веществ адамантанового ряда отобрал хлоргидрат-I-аминоадамантан, известный за рубежом под названием амантадин. Амантадин в качестве активного вещества входит в препараты «Мидантап» (выпускается в СССР), «Симметрел» (выпускается в США), «Виринт» (выпускается в Венгерской Народной Республике).

Если значение аминокатаманта для лечения болезни Паркинсона, постэнцефалитического, атеросклеротического и идиопатического паркинсонизма не вызывает сомнений и хорошо освещено в литературе (R. Swab et al. 1969; K. Homan, J. Rogas, 1970; Z. Völger., 1970 и мн. др.), то о возможности применения этого препарата для профилактики, а также лечения нейролептического паркинсонизма почти нет сведений. В настоящее время патогенез паркинсонизма рассматривается с точки зрения нарушения равновесия между холинергической и дофаминергической активностью в стриарной системе мозга. При выпадении дофаминергических нейронов равновесие сдвигается в сторону холинергического возбуждения, клиническим выражением которого является ригидность и тремор — основные симптомы паркинсонизма. Классическое лечение холинолитическими средствами больных паркинсонизмом направлено на выравнивание активности двух вышеуказанных систем путем снижения активности холинергической системы.

Установлено, что в головном мозгу больных паркинсонизмом нарушается синтез или депонирование дофамина и гомованилиновой кислоты. Лучшим доказательством правильности вышеуказанных механизмов формирования паркинсонизма является успешная терапия этого страдания предшественником дофамина препаратом L-ДОФА (17), который в отличие от дофамина легко проникает через гематоэнцефалический барьер.

Механизм возникновения нейролептического паркинсонизма мало изучен. Предполагается, что фенотиазины являются антагонистами биогенных аминов, вследствие чего при введении препаратов фенотиазинового ряда в организм снижается уровень дофамина в белом веществе головного мозга. Было также показано, что фенотиазины не истощают запасов медиатора, понижая их чувствительность к эндогенному дофамину.

Недостаточно хорошо изучены механизмы действия аминокатаманта при паркинсонизме. Однако установлено, что амантадин способствует выходу депонированного дофамина, увеличивая, таким образом, его содержание в подкорковых ганглиях. С другой стороны, работами фармакологической лаборатории Института органического синтеза АН Латв. ССР бы-

ло показано, что мидантан обладает и холинолитическим эффектом.

Значение мидантана для лечения и профилактики нейролептического паркинсонизма возрастает, если принять во внимание публикации, где указывается, что новый антипаркинсонический препарат L-ДОФА не активен в отношении нейролептического паркинсонизма.

Нами впервые применен мидантан для лечения нейролептического паркинсонизма у 71 больного в возрасте от 22 до 57 лет, большинство из которых получало нейролептические препараты в связи с шизофренией.

Больные получали различные психотропные средства и их комбинации в следующих среднесуточных дозировках: амназин — 300 мг, галоперидол — 20 мг, тизерцин — 130 мг. Профилактически эти же больные в качестве корректора получали следующие холинолитические препараты: ромпаркин — 16 мг или ринидол — 15 мг, или динезин — 300 мг в сутки.

Несмотря на это, у всех этих больных возник нейролептический паркинсонизм. При этом у 2 больных констатирован резко выраженный паркинсонизм, у 56 — умеренно выраженный и у 13 — легко выраженный. У 22 больных диагностирована ригидная форма паркинсонизма, у 33 — ригидно-дрожательная, у 13 — дрожательно-ригидная и у 3 — дрожательная форма.

Постепенно предшествующие холинолитические препараты снимались и заменялись мидантаном. В результате 55 больных получали по 200 мг мидантана в сутки, 12 — по 300 мг и 4 — по 400 мг. 36 больных получали только мидантан, 35 — мидантан в сочетании с 4 мг ромпаркина.

На фоне этого лечения уже в первые 2—3 дня уменьшались основные симптомы паркинсонизма, а в последующие 57 дней они полностью редуцировались. При этом дозировка нейролептических препаратов не менялась. Только у 2 больных не удалось получить терапевтического эффекта.

В группе больных, получавших только мидантан, дозировку у многих необходимо было повысить до 300—400 мг в сутки. В другой группе, где мидантан применялся в сочетании с холинолитическими препаратами, доза мидантана 200 мг в сутки оказалась достаточной. В этой группе дозу холинолитических препаратов можно было снизить в 4—5 раз по сравнению с той, которую больные получали до лечения мидантаном. У многих больных оказывалась достаточной суточная дозировка ромпаркина в 2—4 мг.

Эффект лечения не зависел от пола, возраста и характера основного заболевания, по поводу которого больной получал психотропные средства. Вместе с тем препарат оказался наибо-

лсе эффективным при легком и умеренно выраженном нейролептическом паркинсонизме и менее эффективным — при тяжелом. Отмечалась также зависимость эффекта лечения от клинической формы паркинсонизма: при ригидной и ригидно-дрожательной формах нейролептического паркинсонизма редукция основных симптомов паркинсонизма наступала быстрее, чем при дрожательно-ригидной. Еще более резистентной к терапии оказалась дрожательная форма паркинсонизма.

Превентивное лечение мидантаном (использование в качестве корректора) было применено у 72 больных в возрасте от 16 до 62 лет, большинство из которых получало нейролептические средства по поводу шизофрении. До получения мидантана в качестве корректора 30 больных превентивно получали по 16 мг ромпаркина в сутки, однако, несмотря на это, у них наблюдались отдельные симптомы паркинсонизма. Этим больным ромпаркин постепенно снимался и заменялся мидантаном по 200 мг в сутки. Ни у одного из этих больных в течение последующих 4—6 месяцев не отмечались явления паркинсонизма. Однако у 3 больных появился гиперкинетический нейролептический синдром. Учитывая это обстоятельство, а также наши наблюдения об отсутствии эффекта мидантана при нейролептическом гиперкинетическом синдроме, у других 42 больных профилактика нейролептического экстрапирамидного синдрома проводилась сочетанием 200 мг мидантана с 4 мг ромпаркина. В течение 4—6 месяцев такого превентивного лечения ни у одного из больных не наблюдалось симптомов нейролептического паркинсонизма или гиперкинетического синдрома.

Мидантан в применяемых нами дозировках хорошо переносится больными. Только у 4 больных в начале терапии после приема мидантана отмечалась изжога, отрыжка, тошнота. Эти явления проходили, не требуя отмены препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СРЕДСТВ

ДИГИТАЛИСНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

М. Е. СЛУЦКИЙ

Еще в 1785 году W. Withering впервые описал клиническую картину острого отравления наперстянкой: «Назначение очень большой дозы наперстянки в один прием или дробно с небольшими интервалами вызывает тошноту, рвоту, понос, головокружение, расстройства зрения, восприятие предметов в желтом или зеленом цвете, увеличение секреции мочи при частом мочеиспускании, медленный пульс до 35 ударов в минуту, холодный пот, судороги, остановку сердца и смерть».

Немного можно добавить к этим клиническим наблюдениям. Однако в последние годы клиническая картина отравления препаратами наперстянки заметно изменилась за счет преобладания кардиальных симптомов.

По нашим данным, совпадающим с литературными, сердечные аритмии имели место в 92,4% случаев дигиталисной интоксикации, а в 65,7% случаев они были ее единственными симптомами.

Учащение кардиальных симптомов интоксикации связано, главным образом, с относительным увеличением числа далеко зашедших и осложненных заболеваний сердца, при которых наблюдается выраженное снижение толерантности к сердечным гликозидам.

Снижению толерантности к сердечным гликозидам способствует также гипоксия при хронических заболеваниях легких и коронарная недостаточность. У больных с ангиогенным кардиосклерозом и хроническим легочным сердцем при легкой и средней степенях недостаточности кровообращения симптомы дигиталисной интоксикации встречались значительно чаще.

чем при аналогичной степени декомпенсации у больных с приобретенными пороками сердца.

Симптомы интоксикации сердечными гликозидами не связаны с применением определенного гликозида. Разные гликозиды могут обусловить проявление одинаковых признаков отравления и, наоборот, повторная интоксикация одним и тем же гликозидом может по-разному проявляться у одного и того же больного.

В токсических дозах сердечные гликозиды могут вызвать ослабление сократительной функции миокарда, ухудшение его кровоснабжения и различные нарушения ритма сердца. Одним из малоизвестных и практически очень важных симптомов интоксикации сердечными гликозидами является нарастание тяжести недостаточности кровообращения. Это может быть объяснено повреждающим эффектом препарата на сократительные белки миокарда. Этот эффект был отмечен R. Batherman и Y. Gunter в 1948 году, а в 1959 году A. Capeller наблюдал в 7,5 % случаев дигиталисной интоксикации усиление степени сердечной декомпенсации. У этих больных после отмены гликозидов состояние кровообращения улучшилось.

Мы наблюдали у трех больных с недостаточностью кровообращения II«б»—III степени значительное клиническое улучшение и уменьшение степени декомпенсации после отмены препаратов наперстянки. Эти больные были резистентны к терапии гликозидами.

Важным симптомом дигиталисной интоксикации является и ухудшение венозного кровотока. Коронаросуживающий эффект токсической дозы в равной мере присущ препаратам наперстянки и гликозидам типа строфантина. Повторное введение больших доз сердечных гликозидов, как это впервые показал А. И. Левитский в 1904 году, вызывает кровоизлияния, некроз, клеточную инфильтрацию и фиброз волокон миокарда. F. Büchner в 1937 году установил, что преимущественная локализация этих изменений в субэндокардиальных слоях миокарда, где, как известно, имеются наихудшие условия васкуляризации сердца. Проявлением сосудосуживающего действия токсической дозы сердечного гликозида на венозные сосуды сердца является появление или значительное учащение приступов стенокардии, их большая продолжительность и интенсивность. Мы наблюдали появление или усиление ангинозных болей у 5 из 105 больных с дигиталисной интоксикацией.

Наиболее частым симптомом дигиталисной интоксикации являются нарушения ритма сердца. К так называемым дигиталисным аритмиям относятся:

1) нарушения формирования и проведения импульса возбуждения в синусовом узле: синусовая брадикардия, синусо-

рая тахикардия, синусовая аритмия, паралич синусового узла или сино-аурикулярная блокада;

2) предсердные аритмии: предсердная тахикардия с атрио-вентрикулярной блокадой или без нее, предсердные экстрасистолы, миграция предсердного водителя ритма, мерцание и трепетание предсердий;

3) узловые аритмии: узловая тахикардия с атрио-вентрикулярной диссоциацией или без нее, узловой ритм, узловые экстрасистолы;

4) желудочковые аритмии: желудочковая параксизмальная тахикардия, мерцание желудочков, остановка желудочков, желудочковые экстрасистолы.

Могут наблюдаться различные степени атрио-вентрикулярных блокад и различные комбинации выше перечисленных аритмий. Самым частым видом дигиталисных аритмий являются желудочковые экстрасистолы, нередко в форме бигеминии. Появление или учащение желудочковых экстрасистол в процессе лечения сердечными гликозидами обычно служат признаком избыточной дозировки либо повышенной чувствительностью к токсическому действию препарата. Желудочковая бигеминия и в еще большей степени групповые или поли-топные желудочковые экстрасистолы в большинстве случаев указывают на выраженную интоксикацию препаратами наперстянки.

Особый вид желудочковой бигеминии, при которой экстрасистолические комплексы QRS имеют различную конфигурацию, но отделены от доминантного желудочкового комплекса абсолютно равными интервалами, до сих пор наблюдался лишь при отравлении сердечными гликозидами.

Особенно опасны групповые и политопные желудочковые экстрасистолы в связи с угрозой их перехода в трепетание и мерцание желудочков. Их обнаружение служит сигналом не только для немедленной отмены препаратов наперстянки, но и для проведения неотложной антиаритмической терапии.

При желудочковой параксизмальной тахикардии всегда имеется опасность развития мерцания желудочков и внезапной смерти. Смертность при этом очень высокая.

Иногда могут наблюдаться очень опасные преходящие кратковременные мерцания желудочков. По данным A. Sargel (1959), из 11 больных с дигиталисной интоксикацией, у которых с помощью мониторов были обнаружены короткие периоды мерцания желудочков, выжил лишь один. К счастью, мерцание желудочков очень редко бывает первым проявлением интоксикации сердечными гликозидами, обычно этому предшествуют менее опасные для жизни нарушения сердечного ритма.

Практически сердечные гликозиды могут вызвать любой из известных видов нарушения сердечного ритма и в любой комбинации. Для дигиталисной интоксикации характерно одновременное или последовательное обнаружение двух или нескольких видов сердечных аритмий или сочетание эктопических ритмов с нарушениями проводимости. Однако вряд ли можно говорить о патогномоничных для дигиталисной интоксикации нарушениях ритма, поскольку они могут быть обнаружены иногда у больных, не принимавших сердечные гликозиды. Поэтому зависимость аритмии от интоксикации сердечными гликозидами нельзя установить только на основании каких-либо «специфичных» или «патогномоничных» электрокардиографических признаков. Распознавание дигиталисных аритмий возможно лишь при одновременном тщательном анализе анамнестических, клинических и лабораторных данных.

Подспорьем в дифференциальной диагностике аритмий может служить описанная нами проба с лимоннокислым натрием, антиаритмический эффект 2% раствора лимоннокислого натрия при его внутривенном введении обнаруживается только при интоксикации сердечными гликозидами.

Часто наиболее ранними проявлениями дигиталисной интоксикации являются потеря аппетита, тошнота, рвота. Анорексия обычно появляется за день-два до тошноты, рвоты. Эти симптомы, с одной стороны, могут вызываться местно-раздражающим эффектом порошка наперстянки или ее галеновых препаратов, в которых содержатся раздражающие слизистую желудка балластные вещества, главным образом сапонины. Эти диспептические расстройства появляются обычно при даче больших доз препарата в первые дни начальной дигитализации. Однако есть бесспорные доказательства, что эти симптомы могут быть связаны с прямым или рефлекторным возбуждением рвотного центра сердечными гликозидами. В пользу «центрального» происхождения диспептических симптомов интоксикации свидетельствует их появление после внутривенного введения гликозидов, в чем мы неоднократно убеждались. Так, больная Н. начала принимать дигоксин внутрь по 2 таблетки, и на 6-й день ухудшился аппетит, а на 8-й появилась рвота, после чего дигоксин был отменен, и диспепсия исчезла. Через 5 дней возобновили лечение дигоксином по 0,5 мг, но уже внутривенно. Через 3 дня, при достижении прежнего уровня дигитализации диспептические симптомы снова возобновились. Частота диспептических симптомов в структуре дигиталисной интоксикации, по данным различных авторов, широко варьирует (от 11 до 40% всех случаев интоксикации). Из 105 наблюдавшихся нами больных с дигиталисной интоксикацией диспептические нарушения отмечались у 28 (26,7%). Диспептические

симптомы в качестве единственного симптома дигиталисной интоксикации встречаются еще реже, по нашим данным, в 3,8% случаев интоксикации.

Редкими симптомами дигиталисной интоксикации могут быть различные расстройства зрения. Специфичным для дигиталисной интоксикации являются цветовые галлюцинации: все предметы кажутся окрашенными в желтый или зеленый цвет. Еще реже наблюдается мелькание «мушек» перед глазами, снижение остроты зрения, скотомы, восприятие предметов в уменьшенном или увеличенном виде (Е. Chung, 1969). Мы таких симптомов не наблюдали.

Описаны и неврологические симптомы дигиталисной интоксикации: слабость, быстрая утомляемость, бессонница, головные боли и головокружения, депрессия, спутанность сознания, афазия, делирий и ряд других. Чаще наблюдается психоз, известный в литературе как «дигиталисный делирий». Эти симптомы чаще наблюдались у лиц преклонного возраста с аортальными пороками (F. Church, H. Mariot, 1959). Описаны симптомы дигиталисной интоксикации, связанные с поражением периферической нервной системы: невриты поясничного или тройничного нервов, межреберные невралгии, радикулиты, парестезии верхних конечностей (R. Batterman, I. Gunter, 1948).

Аллергические реакции на введение сердечных гликозидов встречаются исключительно редко. Из 105 больных с дигиталисной интоксикацией только у одной наблюдались после приема нереофолина уртикарные высыпания, которые исчезли после замены нереофолина лантозидом.

В настоящее время подавляющее большинство случаев возникновения симптомов дигиталисной интоксикации обусловлено снижением толерантности к препаратам наперстянки, а не истинной передозировкой.

Основной причиной снижения порога чувствительности является выраженное повреждение миокарда болезненным процессом (воспаление, некроз, склероз). С увеличением степени сердечного поражения прогрессивно уменьшается пограничная зона между терапевтическим и токсическим действием кардиогликозидов. Причиной снижения порога чувствительности миокарда к сердечным гликозидам могут быть и другие нарушения:

1. Общий дефицит калия — гипокалиемия. Он может быть связан у декомпенсированных больных со снижением аппетита, возникающей рвотой, поносом. Иногда гипокалиемия бывает связана с применением мочегонных средств. Также она наблюдается при применении глюкокортикоидов. К выраженной гипокалиемии приводит и введение больших доз глюкозы с ин-

сулином, так как при отложении гликогена используется плазменный калий.

2. Регионарное уменьшение калия в миокарде гипокалигестия миокарда — играет гораздо большую роль в снижении толерантности к сердечным гликозидам, чем общий дефицит калия в организме. Гипокалигестия чаще всего является следствием повреждения миокарда при инфарктах сердца, миокардитах, повторных легочных эмболиях, гипоксии. Возможно, что и наблюдаемые иногда при электроимпульсной терапии так называемые «постдефибрилляционные аритмии» связаны с наступающей после нее гипокалигестией.

Имеются многочисленные указания на снижение толерантности к сердечным гликозидам в течение определенного времени после дигиталисной интоксикации (M. Schragar, 1957; A. Frank, G. Kinderman, 1962). Такое повышение чувствительности к препаратам наперстянки сохраняется дольше, чем можно было бы предположить на основании суточной элиминации гликозидов. Симптомы дигиталисной интоксикации могут рецидивировать при введении кардиоактивного гликозида в дозах, не превышающих уровень дигитализации даже до 50% средней полной дозы действия.

3. Кроме гипокалиемии и гипокалигестии к снижению толерантности к сердечным гликозидам приводит и гиперкальциемия. Ионы кальция по характеру своего влияния на миокард являются антагонистами калия и синергистами сердечных гликозидов. Поэтому внутривенное введение хлористого кальция дигитализированному больному может вызвать опасные для жизни аритмии сердца.

4. Значительное снижение толерантности к гликозидам может быть следствием замедленного их выведения из организма больных с почечной недостаточностью или недостаточно полного и быстрого их разрушения в пораженной болезненным процессом печени.

5. Является опасным у дигитализированных больных одновременное применение симпатомиметиков и пуринов, поскольку они могут способствовать появлению эктопических ритмов.

Таким образом, в изменении толерантности и реактивности больного к сердечным гликозидам решающую роль играют два главных фактора: состояние миокарда и электролитный баланс организма. По мере прогрессирования сердечной недостаточности обнаруживается необходимость увеличения доз сердечных гликозидов при снижении к ним толерантности. Дефицит калия, главным образом гипокалигестия миокарда, характерен для больных с сердечной декомпенсацией и в большей мере приводит к снижению толерантности к сердечным гликозидам. Толерантность возникает при таких заболе-

ваниях, как интеркуррентная инфекция, гипоксия, активация ревматического процесса, почечная недостаточность с ацидозом и др., а также под влиянием терапии мочегонными препаратами, глюкокортикоидами, глюкозой с инсулином и ряда других средств. Однако эти изменения в чувствительности к сердечным гликозидам обратимы. Ликвидация осложнений и более рациональная терапия сердечной недостаточности часто приводят к восстановлению толерантности и реактивности больного к сердечным гликозидам.

Выявление симптомов дигиталисной интоксикации предполагает временную отмену препарата. Специальному же лечению подлежат те дигиталисные аритмии, в результате которых увеличивается застой в малом или большом круге кровообращения и значительно уменьшается минутный объем кровообращения с падением артериального давления. Кроме того, немедленному устранению подлежат так называемые префибрилляторные аритмии: политопные или групповые желудочковые экстрасистолы, параксизмальная тахикардия, трепетание желудочков.

По-видимому, одним из наиболее эффективных средств в лечении дигиталисных предсердных и желудочковых тахикардий являются соли калия. Это хлористый калий до 6—8 г внутрь или внутривенно капельно из расчета 1—1,5 г на 0,5 литра 5 % раствора глюкозы с добавлением 6—8 единиц инсулина под контролем ЭКГ. Отличный антиаритмический эффект наблюдается так же после внутривенного капельного вливания от 10 до 30 мл панангина в 150—200 мл физиологического раствора. С успехом применяют в этих случаях индерал. Он особенно эффективно действует при дигиталисных аритмиях, в том числе при желудочковой экстрасистолии. Индерал противопоказан больным с бронхиальной астмой, при выраженной синусовой брадикардии, при сино-аурикулярной и атрио-вентрикулярной блокаде, кардиогенном шоке. Может найти применение при лечении дигиталисовых аритмий изоптин внутрь (до 10 таблеток в день) и внутривенно в дозе 5—10 мг.

Так же применяют для лечения суправентрикулярных и желудочковых тахикардий у больных с дигиталисной интоксикацией хинин, хинидин, новокаинамид, лидокаин. Хинин и хинидин по 0,1—0,2 г применяется через каждые 2 часа до 5 раз в день до получения эффекта. Применение больших доз требует ЭКГ контроля. Новокаинамид применяется внутримышечно или внутривенно медленно по 0,5—1,0 г под контролем ЭКГ и АД. Лидокаин начал вытеснять новокаинамид, так как он в меньшей мере снижает артериальное давление. Эффективным препаратом является и дифенин. Он угнетает эктопическую импульсацию и улучшает атрио-вентрикулярную про-

водимость, что выгодно отличает его от солей калия и хииндиноподобных препаратов. Препарат вводят внутривенно по 125—250 мг в течение 1—3 минут под контролем ЭКГ и при необходимости повторяют через 5—10 минут до получения терапевтического эффекта. Для поддержания антиаритмического эффекта дифенин назначают внутрь по 50—100 мг 4 раза в сутки. Находят применение для лечения дигиталисных аритмий динатриевая соль ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) и 2% раствор лимоннокислого натрия. Эффект их действия объясняется связыванием иона кальция. Действие их короткое, не более 20 минут, поэтому рационально применять их как средства экстренной помощи.

Имеются наблюдения о хорошем антиаритмическом действии унитиола.

Дефибриляция при дигиталисной аритмии сопряжена с риском провокации еще более опасных аритмий, поэтому она допустима лишь в крайнем случае при безуспешности всех попыток медикаментозной терапии и проводится под прикрытием дифенина или солей калия.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Н. Р. ПАЛЕЕВ, Г. М. НАЙШТУТ, В. А. ШАХЛАМОВ, М. А. ГУРЕВИЧ,
Д. Б. КАЛИКШТЕИН, И. М. КЕЛЬМАН, Ю. З. ОСТРУН,
Н. А. САПРОНОВА, Л. В. ФАЙТЛИНА

Лечение недостаточности кровообращения сердечными гликозидами во многих случаях улучшает деятельность сердечно-сосудистой системы. В течение долгого времени конкретное представление о механизме действия сердечных гликозидов отсутствовало (А. А. Кедров, И. М. Аригон с соавт., 1966; Д. Ф. Чеботарев, 1972). Однако к настоящему времени выяснено, что сердечные гликозиды блокируют сульфгидрильные группы транспортной АТФ мембраны миокардиальных клеток, в результате чего снижается уровень работы $K^+ - Na^+$ насоса и тормозится обратный транспорт K^+ в клетку и Na^+ из клетки во внеклеточное пространство. Возникающие сдвиги катионного баланса приводят к освобождению увеличенного количества ионов Ca^{++} из структур саркоплазматического ретикулума, что в свою очередь повышает уровень функционирования миофибрилл (Ф. З. Меерсон, 1968, 1972).

Известно, что сердечные гликозиды оказывают на сердце мощное систолическое и диастолическое действие, в результате чего уменьшается остаточный объем крови в левом желудочке, увеличиваются ударный и минутный объемы кровообращения, снижается венозное давление, ускоряется кровоток. При возможности реализации функционального резерва миокарда сердечные гликозиды вызывают типичный эффект в виде сокращения периода напряжения и одновременного удлинения периода изгнания.

Вместе с тем лечение больных с недостаточностью кровообращения сердечными гликозидами нередко осложняется различными токсическими явлениями, возникающими в 7—22% случаев (L. Rosnekow, 1970).

В настоящем сообщении представлены результаты изучения побочного действия сердечных гликозидов при патологии системы кровообращения.

Наряду с клиническими наблюдениями над 861 больным с заболеваниями системы кровообращения у 122 изучено в динамике (от 2 до 6 раз у каждого) содержание калия, натрия и хлора в плазме крови, эритроцитах и в моче с вычислением калиевого и натриевого градиентов концентрации. Электрокардиограммы регистрировались в 12 отведениях и у некоторых больных поликардиограммы по общепринятой методике. Ряд исследований по изучению минутного и систолического объемов кровообращения проводили методом разведения красителя. Для изучения цитоморфологического действия сердечных гликозидов были проведены экспериментальные морфологические, в том числе электронно-морфологические, исследования.

Из 861 больного (312 женщин и 549 мужчин в возрасте от 17 до 75 лет) с недостаточностью кровообращения было 128 больных, с острым инфарктом миокарда и хронической ишемической болезнью сердца — 305, с гипертонической болезнью — 128, с ревматическими клапанными пороками сердца — 120, с легочным сердцем — 90. В группу больных, не связанных с ишемической, гипертонической и ревматическими болезнями сердца (миокардитом и миокардитическим кардиосклерозом), вошло 90 пациентов.

У 128 больных инфарктом миокарда симптомы острой сердечной недостаточности сочетались с кардиогенным шоком или коллапсом; диагностика этого осложнения была выявлена на основании клиникоинструментальных исследований. У остальных больных наблюдалась хроническая недостаточность кровообращения I стадии (148), II «А» — «Б» стадии (392) и III стадии (71).

При острой недостаточности кровообращения сердечные гликозиды назначались внутривенно струйно или капельно, больным с I и II стадиями недостаточности кровообращения — предпочтительно внутрь.

Как и другими авторами, нами не была выявлена зависимость токсического эффекта сердечных гликозидов от пола. Частота интоксикации сердечными гликозидами находилась в зависимости от нозологической формы заболевания. Наименьшая интоксикация сердечными гликозидами у 6,7% больных отмечалась при ревматических клапанных пороках сердца с

недостаточностью кровообращения I стадии. При более выраженной декомпенсации симптомы интоксикации наблюдались у 24,6%. При хронической ишемической болезни сердца с ранними стадиями недостаточности кровообращения интоксикация гликозидами наблюдалась у 13,3% больных и с недостаточностью II «Б» и III стадиями — у 30,2% больных. Сравнительно повышенная чувствительность к сердечным гликозидам наблюдалась при остром инфаркте миокарда (30—35%) и легочном сердце (в 29,7% при I стадии недостаточности кровообращения и в 46,5% при II «Б» и III стадиях). В группе больных (90) миокардитом и миокардиосклерозом признаки интоксикации сердечными гликозидами встречались также достаточно часто (от 7,9% при I стадии недостаточности кровообращения до 26,9% при выраженной декомпенсации) и были обусловлены значительными диффузными изменениями миокарда.

Следует отметить, что больные в пожилом и старческом возрасте плохо переносят даже обычные терапевтические дозы сердечных гликозидов. Если среди всех больных побочное действие сердечных гликозидов было у 7,3%, то в пожилом и старческом возрасте — у 13% больных.

Как известно, нарушение электролитного обмена также снижает толерантность к сердечным гликозидам и способствует развитию токсического эффекта. Проведенные в этом плане исследования показали, что у больных с хронической сердечной недостаточностью преимущественно II «Б» — III стадии было выявлено нарушение электролитного обмена. Характер изменения концентрации электролитов в плазме крови, эритроцитах и в моче определялся стадией недостаточности кровообращения, длительностью течения заболевания и предшествующей терапией.

Было установлено, что проводимая комплексная терапия, в том числе сердечными гликозидами, при хронической недостаточности кровообращения влияет на обмен электролитов. Характер этих изменений определяется часто исходными данными. Применяемые терапевтические дозы сердечных гликозидов не вызывали достоверных изменений электролитного состава плазмы крови и эритроцитов, однако отмечалась тенденция к снижению повышенного внутриклеточного содержания калия.

Применение сердечных гликозидов в сочетании с калий-фиксирующими средствами способствовало нормализации калиевого и натриевого градиентов концентрации. Небольшие дозы стероидных гормонов (преднизолон по 20—30 мг в сутки) не вызывают существенного сдвига в содержании электролитов в крови. В случае положительного терапевтического эф-

эффекта электролитный состав плазмы нормализуется без дополнительного применения солей калия. Наиболее выраженные изменения в электролитном составе крови наблюдались при комбинированном применении сердечных гликозидов с салуретиками. При этом обнаруживалась тенденция к гипонатриемии, гипохлоремии и гипокалиемии.

Было также установлено, что при внеклеточном и внутриклеточном истощении запасов ионного калия токсическое действие сердечных гликозидов усиливалось.

Клинически токсическое действие сердечных гликозидов проявлялось признаками поражения органов пищеварения, системы кровообращения, нервной системы, более редко — органов зрения и аллергическими реакциями.

Признаки интоксикации сердечными гликозидами системы кровообращения у наблюдаемых больных проявлялись нарушением ритма. При этом учитывалось, какой ритм предшествовал применению стимуляторов сократительной функции миокарда.

По нашим данным, наибольшую частоту составили желудочковые экстрасистолы (79,6%) и различные формы атриовентрикулярных блокад (15,3%). У больных с недостаточностью кровообращения с равной прогностической характеристикой политопные экстрасистолы, желудочковая парасистолы и желудочковая тахикардия, а также полная атриовентрикулярная блокада с синдромом Фредерика как проявление дигиталисовых нарушений ритма крайне неблагоприятны. У части больных при дигиталисовой интоксикации усиление боли в области сердца, вероятно, было обусловлено уменьшением объема коронарного кровообращения, связанного с перераспределением крови.

Возможность при помощи хронокардиометрии получить дополнительную информацию о количественной характеристике сократительной функции миокарда и оценку эффективности действия сердечных гликозидов послужила поводом к изучению влияния строфантина при разной скорости введения его в кровь. Синхронная регистрация ЭКГ, ФКГ и пульса сонной артерии производилась в разные периоды до и после внутривенного вливания строфантина. Все исследования по изучению капельного и струйного введения строфантина были выполнены в первую половину дня при одних и тех же условиях. Было установлено, что при разных способах введения терапевтических доз строфантина наблюдаются аналогичные изменения показателей сократительной функции миокарда. По продолжительности терапевтического эффекта действия капельное и струйное введение строфантина проявляются примерно одинаково. Однако при выборе способа внутривенного введения

сердечных гликозидов должно быть учтено возможно более выраженное их токсическое действие на экстракардиальную и интрамуральную проводниковую нервную систему сердца.

Применение метода электронной микроскопии позволило установить, что строфантин вызывает морфологические изменения в митохондриях мышечного волокна сердца. В интактном миокарде после внутривенного введения строфантина обнаруживаются качественные и количественные изменения основных параметров митохондрий. Наряду с набуханием определяется увеличение их диаметра, укорочение и уменьшение числа крист, просветление митохондриального матрикса. Под воздействием строфантина в ранние сроки после экспериментального сужения аорты в митохондриях выявляются расширение интеркристных промежутков, более компактное строение самих крист и наряду с этим расширение эндоплазматического ретикулума. Эти морфологические изменения можно рассматривать как благоприятную реакцию, обуславливающую улучшение энергетических возможностей, внутриклеточного дыхания и других обменных процессов в мышечном волокне сердца. Изменение структуры митохондрий сердца под влиянием строфантина является важным показателем связи между состоянием сократительной функции миокарда и инотропным действием сердечных гликозидов.

Полученные данные позволяют считать, что сердечные гликозиды, оказывая воздействие на структуру митохондрий, играют важную роль в стимулировании сократительной функции миокарда, хотя нередко проявляют токсическое действие.

Естественно, что в настоящем кратком сообщении далеко не полно освещены различные аспекты побочного действия сердечных гликозидов при патологии системы кровообращения.

Практическая важность определения осложнений при применении сердечных гликозидов диктует необходимость углубленного изучения ранних признаков интоксикации. Возможность предвидения возникновения побочного действия и выявления наиболее ранних признаков — действенная мера профилактики при лечении сердечными гликозидами недостаточности кровообращения.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

И. И. СИВКОВ, В. Г. КУКЕС, А. И. АЛХАЗОВ, В. С. ЧИСТОВА,
Е. А. ФЕДОРОВ

Одним из самых актуальных вопросов рациональной гликозидотерапии больных с недостаточностью кровообращения является лечение и профилактика развития интоксикации сердечными гликозидами.

Клиническую картину интоксикации подробно описали А. М. Сигал (1956), Б. Е. Вотчал (1965), З. И. Янушкевичус (1970) и А. В. Виноградов (1972). По данным клиницистов, частота интоксикации зависит как от свойства и дозы сердечного гликозида, так и от тяжести состояния больного. У наблюдавшихся нами больных с хронической недостаточностью кровообращения II—III стадии наиболее часто интоксикация отмечалась при применении лантозида, наиболее редко — при назначении метилированного или ацетилированного дигоксина. Случаи интоксикации остальными гликозидами зафиксированы у 26—29% больных (см. таблицу 1).

Интоксикация сердечными гликозидами у наших больных проявилась тремя основными формами: сердечно-сосудистыми расстройствами (у 92%), диспептическими расстройствами (у 39,5%) и нервно-психическими нарушениями (у 9,3%)*. Последние чаще встречались у пожилых людей и проявлялись головной болью, бессонницей, головокружением, вялостью, некоторой адинамией. В двух случаях мы наблюдали ирри-

* У ряда больных мы наблюдали одновременно проявление различных форм интоксикации.

Таблица 1

Сводные данные по интоксикации гликозидами

Гликозиды	Число больных, получавших гликозиды					Число больных с интоксикацией					
	Всего	с недостаточностью кровообращения			с инфарктом миокарда	с недостаточностью кровообращения			с инфарктом миокарда	Абс. число	%
		II«А»	II«Б»	III		II«А»	II«Б»	III			
Ацедоксин	43	19	14	10	—	2	4	6	—	12	27
Ланатозид С	38	17	12	9	—	3	4	6	—	13	34,2
Дигоксин	37	17	15	5	—	2	6	3	—	11	29,7
Изоланид	63	14	12	15	22	1	3	6	7	17	26,4
Строфантин	76	7	15	23	31	1	2	7	10	20	26,3
Ланателли (ацетилдигоксин)	37	8	10	9	10	—	1	3	2	6	16,0
Ланитоп (метилдигоксин)	32	7	10	11	4	—	2	2	1	5	15,5
ИТОГО	326	89	88	82	67	9	22	33	20	84	25,7

Одним из характерных признаков интоксикации гликозидами является развитие сердечной недостаточности. При этом наблюдается увеличение объема циркулирующей крови, повышение давления, тахикардия, одышка, отеки. Эти симптомы могут быть связаны с нарушением функции миокарда, которое приводит к застою крови в легких и периферических тканях. В тяжелых случаях развивается легочная и периферическая отечность, что может привести к летальному исходу. Поэтому при лечении интоксикации гликозидами необходимо строго контролировать дозу препарата и своевременно выявлять признаки нарушения функции сердца.

тативные нарушения сознания с появлением бреда при внутривенном введении 0,5 мл 0,05% раствора строфантина.

Симптомы интоксикации со стороны желудочно-кишечного тракта характеризовались потерей аппетита, тошнотой, рвотой, диареей, тяжестью в эпигастральной области. Указанные симптомы могли иметь двойное происхождение: являться результатом непосредственного действия препаратов на хеморецепторную зону (триггер-зону) или быть следствием непосредственного действия на слизистую желудочно-кишечного тракта. Эти расстройства наиболее часто возникали при застойных гастритах у больных с ваготонией. Интоксикация гликозидами со стороны сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых нами больных проявлялась нарушением автоматизма, возбудимости, проводимости и болями в области сердца. Наиболее частым симптомом интоксикации было нарушение возбудимости у 23% больных в виде предсердной и у 78% больных в виде желудочковой экстрасистол. Нарушение проводимости отмечено у 17,3% больных. Оно наблюдалось в основном при остром поражении миокарда: инфаркте миокарда и реже при остром миокардите.

Одним из характерных проявлений интоксикации сердечными гликозидами являлось падение суточного диуреза, во многих случаях предшествующее ее клиническому проявлению. Отмечалось снижение показателей гемодинамики и падение клубочковой фильтрации. У 19 больных в момент остро развившейся интоксикации гликозидами отмечено повышение содержания в плазме крови калия в среднем на $0,31 \pm \pm 0,05$ мэкв/л. Наши данные согласуются с результатами работ Reynolds, Kahn, Fromer и дают право предположить возможность выхода калия из клетки при интоксикации гликозидами, особенно если последняя проявляется нарушением возбудимости. При сопоставлении клинического течения недостаточности кровообращения, основных показателей гемодинамики, биохимических показателей крови, функции печени, почек, степени и характера интоксикации сердечными гликозидами было выявлено, что между ними имеется прямая зависимость. С прогрессированием недостаточности кровообращения учащается частота интоксикации. В большинстве случаев она отмечалась у больных с низким содержанием калия и магния как в плазме, так и эритроцитах крови, нарушением кислотно-щелочного равновесия, со сдвигом в сторону метаболического декомпенсированного алкалоза. При назначении среднетерапевтических доз сердечных гликозидов больным, у которых клубочковая фильтрация была ниже 35 мл/мин, в 75% случаев мы отметили развитие интоксикации. Она отмечалась также в большинстве случаев при гипопроотеинемии, появлении

большого процента преальбуминов, снижении АТФ и АТФ-азы крови более чем на 30% нормы. У больных с инфарктом миокарда наиболее часто интоксикация сердечными гликозидами отмечалась при инфаркте задней стенки или перегородки.

Первым мероприятием при развитии интоксикации сердечными гликозидами являлась их отмена и назначение внутримышечно унитола по 5,0 мл три раза в сутки. Если атриовентрикулярная проводимость была не нарушена больным внутривенно назначался аспарагинат калия и магния 20—30 мл в сочетании с кокарбоксилазой 100—150 мг. Если интоксикация была выражена и состояние больных требовало более активных мероприятий, то больным можно было вводить ЭДТА или цитрат натрия (по Б. Е. Вотчалу и М. Е. Слуцкому) 50—250 мл 2% раствора, который вводился внутривенно. Антиаритмическое действие наступало через несколько минут, однако после окончания введения в 37% аритмия возникала вновь. При развитии желудочковой экстрасистолы хороший эффект мы отмечали при внутривенном введении лидокаина 1—2 мг на 1 кг веса.

Препарат вначале вводился струйно (50 мг), затем капельно медленно. В легких случаях, при невыраженной декомпенсации, хороший эффект отмечался при назначении изоптина внутрь по 120—160 мг в сутки. В более тяжелых случаях, особенно при развитии пароксизмов мерцания мы применяли аймалин до 150 мг в сутки, начиная с внутривенного введения, а затем по 50 мг внутримышечно 2—3 раза в сутки. При выборе средств профилактики мы применяли лекарственные средства, воздействующие на восстановление выявленных у данного больного нарушений. Это в первую очередь были препараты, восстанавливающие пластические процессы в организме, к ним относились комплексы, включающие активаторы митохондриального метаболизма (АТФ, анаболические гормоны, оротат калия или инозинф) в сочетании с комплексом пластических продуктов (витамины, аминокислоты, нуклеотиды) или внутривенные вливания белковых препаратов. Восстановление нарушений электролитного баланса и кислотнощелочного равновесия проводилось с помощью введения препаратов, содержащих калий и магний в сочетании с препаратами, задерживающими их выведение (конкурентные блокаторы альдостерона, триамтерен).

В тех случаях, когда у больных отмечалась синусовая тахикардия, которая не могла быть объяснена только сердечной недостаточностью и была связана также с повышенным тонусом симпатико-адреналовой системы, назначение субтерапевтических доз бета-блокаторов под контролем ЭКГ в большинстве случаев способствовало урежению числа сердечных сокра-

щений и предотвращало развитие гликозидной интоксикации. Бета-адреноблокаторы назначались только перорально, индерал — до 40 мг в сутки или тразикор — до 40 мг в сутки. Проведение указанных терапевтических мероприятий позволило нам снизить интоксикацию сердечными гликозидами на 9,5%. Таким образом, индивидуальный подход к назначению сердечных гликозидов, проведение комплексных мероприятий, направленных на восстановление обмена веществ у больных с недостаточностью кровообращения, позволило значительно уменьшить число интоксикации сердечными гликозидами и улучшить эффективность лечения.

О ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЗМА У ДЕТЕЙ

А. Л. ТАТАРИНОВ, Е. Г. ТИНТ, С. В. ХАМОВ

В настоящее время широко изучается фармакодинамика и механизм действия сердечно-сосудистых средств (В. В. Закусов, Б. Е. Вотчал, М. Е. Слуцкий, Е. И. Чазов, А. И. Нестеров, А. Б. Воловик). Ревмокардит принадлежит к одной из частых причин сравнительно плохой переносимости дигиталисных препаратов, которая проявляется в виде экстрасистолии, приступов пароксизмальной тахикардии, атриовентрикулярной блокады, нарушений электролитного обмена в сердечной мышце (А. И. Нестеров, 1973; В. Л. Бессер с соавт., 1964). Понижению толерантности к сердечным гликозидам способствует общий дефицит калия в организме и регионарное снижение калия в миокарде (гипокалигестия).

Новым этапом в лечении сердечной недостаточности при ревматизме у детей явилось применение химически чистых кристаллических точно дозируемых сердечных гликозидов (И. Г. Клайшевич, А. А. Раугале, Т. П. Борисова, 1972).

Под нашим наблюдением было 600 детей, больных ревматизмом, в возрасте от 5 до 15 лет, находившихся в 1-й детской клинической больнице за последние 10 лет. Различные стадии недостаточности кровообращения наблюдались у 300 больных: недостаточность кровообращения I и II «А» стадии отмечалась у 56 больных, II «Б» стадии — у 230, III стадии — у 14 больных на фоне сформированных комбинированных пороков сердца. У 592 больных определялась активная фаза ревматизма, а у 8 детей был ревматизм в неактивной фазе.

Активность процесса III степени, по А. И. Нестерову, была выявлена у 113 больных из 600, II степени — у 400, I степени —

у 79. Первичный ревмокардит отмечался у 193 детей, возвратный ревмокардит — у 407 больных.

У большинства больных (292) декомпенсация сердечной деятельности возникала на фоне сформированных пороков сердца в активной фазе ревматизма и особенно при рецидивирующем ревмокардите.

Из 300 детей с ревматизмом и недостаточностью кровообращения повышенная чувствительность к гликозидам и токсические проявления отмечались у 53 детей (17,7%). Эти нарушения у 28 больных развились на фоне приема диуретических средств, у 5 — на фоне выраженного изменения электролитного обмена.

Токсические проявления вызывались любым сердечным гликозидом: строфантином, коргликоном, дигитоксином, конваллятоксидом.

Для получения максимального терапевтического эффекта необходимо ввести в организм больного полную терапевтическую дозу гликозидов, которую рассчитывают, исходя из средних доз на 1 кг веса ребенка.

Терапевтическая доза вводилась методом быстрого насыщения (1—2 суток) и среднего насыщения (3—4 дня). Затем назначали поддерживающую дозу, которую рассчитывали, исходя из коэффициента элиминации и применяли длительное время в зависимости от состояния больного.

У одного больного с III стадией недостаточности кровообращения и тяжелым нарушением обмена веществ в миокарде сердечные гликозиды давали только токсический эффект без заметного терапевтического действия, что свидетельствует, по мнению Б. Е. Вотчала, об истощении резервов миокарда.

У двух больных при однократной инъекции 0,5 мл 0,03% раствора конваллятоксина появились побочные действия препарата: боли и чувство сжатия в области сердца, сердцебиение, головная боль, изменения ЭКГ в виде уплощения зубца Т с переходом в двуфазный и отрицательный, смещения интервала ST ниже изоэлектрической линии.

По нашим данным, сердечные аритмии отмечались у 92,4% больных в сочетании с другими симптомами дигиталисной интоксикации, а в 64% случаев были ее единственным признаком.

У 3 больных ревматизмом с недостаточностью кровообращения II—III стадии «Б» на фоне проводимого лечения наперстянкой недостаточность кровообращения нарастала, что расценивалось нами как первый симптом дигиталисной интоксикации. Наше мнение совпадает с данными других исследователей, показывающих, что увеличение стадии недостаточности кровообращения может служить ранним признаком дигита-

лисной интоксикации. При отмене препарата улучшалось состояние больных, уменьшилась стадия недостаточности кровообращения.

Клинически токсическое действие сердечных гликозидов (дигитоксин, дигоксин, изоланид, строфантин) у 17 больных проявлялось ухудшением самочувствия, аппетита, тошнотой, иногда рвотой, замедлением частоты сердечных сокращений до 60 в 1 мин., мерцанием предсердий, у 29 больных — снижением диуреза и нарушением суточного ритма мочевыделения.

У большинства больных, которые получали лечение сердечными гликозидами, отмечались следующие электрокардиографические признаки, связанные с проводимой терапией: нерезкое замедление атриовентрикулярной проводимости в пределах возрастной нормы, дугообразное смещение вниз сегмента ST, укорочение систолы желудочков, динамика зубцов T. Токсическое действие сердечных гликозидов у детей, больных ревматизмом, проявлялось на электрокардиограмме резким замедлением атриовентрикулярной проводимости, атриовентрикулярной блокадой II степени, как правило, типа Самойлова — Венкенбаха и желудочковой экстрасистолью. В единичных случаях были отмечены: желудочковая тахикардия, групповая экстрасистоль и предсердная пароксизмальная тахикардия с атриовентрикулярной блокадой.

Синдром позднего токсического действия сердечных гликозидов состоял из различных сочетаний следующих симптомов: общей слабости, тошноты, рвоты, увеличения печени, снижения диуреза, тахикардии, резкого удлинения интервала PQ.

Наши наблюдения показали, что возникновение диспептических явлений, а нередко и других признаков интоксикации при лечении сердечными гликозидами зависит не только от суточной дозы препаратов, но и от ее распределения в течение суток. Когда суточная доза дробилась на большое число приемов в день и разовая доза сердечных гликозидов была соответственно меньше, явления интоксикации развивались реже.

Побочные действия сердечных гликозидов купировали путем уменьшения их дозировки, введения препаратов калия (4—6 г в сутки), глюкозы с аскорбиновой кислотой, кокарбоксилазы, витаминов B₁, B₆, унитолы, назначения глюкокортикоидов с учетом суточного ритма функции коры надпочечников (т. е. введение 2/3 суточной дозы гормона в утренние часы).

Одновременное назначение сердечных гликозидов и глюкокортикоидов с учетом суточного ритма деятельности сердца и коры надпочечников позволяло в ряде случаев избежать побочных действий сердечных гликозидов, что, по нашему мнению, является весьма перспективным.

Таким образом, предупреждение побочных действий сердечных гликозидов состоит в комбинированном назначении их с тиамин, кокарбоксилазой, глюкокортикоидами, которые позволяют получить дополнительный положительный гемодинамический эффект, способствуют уравниванию электролитного баланса в миокарде, улучшают фазовую структуру систолы левого желудочка и в целом благоприятствуют успешному лечению недостаточности кровообращения.

О НОВОМ МЕТОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

А. К. МЕРЗОН, А. И. БРИСКИН, А. Д. ДОВИНЕР, Т. Н. ЛЯШЕВСКАЯ

Интоксикация сердечными гликозидами (ИСГ) встречается в клинической практике весьма часто, причем в большинстве случаев она возникает не вследствие истинной передозировки гликозидов, а из-за сниженной толерантности больного сердца к гликозидам и сближения их терапевтических и токсических доз. Следует отметить, что снижение толерантности миокарда к гликозидам часто наблюдается при выраженной недостаточности кровообращения, т. е. именно у тех больных, которым прием гликозидов особенно необходим.

Так, G. Beller et al. (1971) наблюдали ИСГ в той или иной форме у 23% больных, получавших гликозиды перед госпитализацией, причем внутрибольничная смертность в этой группе больных была в два раза выше, чем у больных без признаков ИСГ. A. Fogelman et al. (1971) не выявили корреляции между содержанием гликозидов в крови и явлениями интоксикации. Следовательно, борьба с ИСГ сводится не только к тщательно индивидуализируемой дозировке препарата, но и к всемерному повышению толерантности патологически измененного миокарда к сердечным гликозидам.

В настоящее время установлено, что трансмембранный транспорт кальция в миокарде, в том числе и транспорт кальция на уровне нексусов вставочных дисков, играет важную роль в сократительной способности сердечной мышцы (В. В. Парин и соавт., 1971; Ф. З. Меерсон и соавт., 1973 и др.). Транспорт кальция в значительной степени обеспечивает инотропный эффект сердечных гликозидов, а сам кальций яв-

лется их синергистом. Повышение содержания кальция в крови способствует возникновению ИСГ и появлению нарушений сердечного ритма (Е. И. Чазов и В. М. Боголюбов, 1972, Friedberg, 1966, G. Nola et al., 1970). Интересно, что значительно повышено содержание кальция в слюне у больных с явлениями ИСГ (M. Swanson et al., 1973; S. Wotman et al., 1971).

Весьма широкое распространение в клинической практике для борьбы с ИСГ и для установления дигиталисной природы аритмий получило использование различных гипокальциемических агентов, в частности, солей ЭДТА (этилендиаминтетраацетат), образующих с ионом кальция нерастворимые в плазме соединения (Б. Е. Вотчал и М. Е. Слуцкий и др., 1973). Для создания у больных с искусственной гипокальциемией М. Е. Слуцкий (1966) использовал внутривенное введение лимоннокислого натрия. К сожалению, эти препараты дают весьма кратковременный и непостоянный эффект.

Нам представляется особенно перспективным использовать для лечения ИСГ открытый недавно гормон (D. Copp et al., 1962; P. Hirsch, 1963), секретируемый парафолликулярными клетками щитовидной железы — тирокальцитонин (ТКТ), который обладает выраженным гипокальциемическим действием и является наиболее тонким регулятором кальциевого обмена в организме. Механизм гипокальциемического действия ТКТ заключается в замедлении резорбции костной ткани, увеличении экскреции кальция почками, а по некоторым сообщениям — и в образовании комплексов ТКТ-кальций.

В 1971 г. впервые были опубликованы данные об антиаритмическом эффекте ТКТ при строфантинowych аритмиях у морских свинок (А. И. Брискин и соавт.), позднее был констатирован его антиаритмический эффект у людей (А. К. Мерзон и соавт., 1973).

Мы нашли, что отечественный препарат бычьего ТКТ, полученный в отделе технологии эндокринных препаратов ВНИИА по методу Gudmundsson в модификации Л. И. Стекольниковой, не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую систему здоровых людей и животных. Так, у 10 морских свинок и у 12 беспородных собак внутривенное введение как обычных (1 ед/кг веса), так и больших (до 30 ед/кг веса) доз ТКТ не вызывало в течение 120 минут наблюдения каких-либо изменений ЭКГ. У здоровых добровольцев (10 человек) и у лиц без патологии сердечно-сосудистой системы (5 человек) внутривенное введение ТКТ в дозе 0,5—1 ед./кг веса тела не оказало существенного влияния на сердечную деятельность, форму ЭКГ и артериальное давление.

У морских свинок, находящихся под уретановым наркозом, введение больших доз строфантина (250—300 мкг/кг веса)

вызывало тяжелую интоксикацию с нарушениями сердечного ритма вплоть до фибрилляции желудочков. В контрольной группе животных (10 морских свинок) эти нарушения ритма продолжались не менее 20—30 минут и иногда приводили к гибели животного. Введение ТКТ непосредственно после возникновения нарушений ритма уже через 1—4 минуты оказывало отчетливый антиаритмический эффект, выраженность которого была, в общем, обратно пропорциональна тяжести аритмий и введенной дозе строфантина.

Внутривенное введение ненаркотизированным собакам строфантина в дозе 75—125 мкг/кг веса вызывало у них выраженную интоксикацию, проявляющуюся вначале пошатыванием, слюнотечением, рвотой, а затем и нарушениями сердечного ритма в виде политопных экстрасистол, атриовентрикулярной блокады, желудочковой тахикардии и фибрилляции. Введение ТКТ (1 ед./кг веса) непосредственно перед инъекцией собакам заведомо токсических доз строфантина предупреждало развитие аритмий, в то время как другие признаки ИСГ были в достаточной степени выражены.

Мы провели лечение ТКТ у 14 больных с сердечной недостаточностью II «А» — III стадии, обусловленной ревматическими пороками сердца и атеросклеротическим кардиосклерозом, у которых имели место явления ИСГ (частые экстрасистолы, нередко по типу би- и тригеминии, порою политопные, типичные изменения фазы реполяризации ЭКГ, тошнота, рвота и т. д.). У 6 больных (I группа) эти явления возникали лишь после внутривенного введения гликозидов и держались 2—6 часов, а у остальных 8 человек (2 группа) они носили более стойкий характер. Лечение ТКТ начиналось с внутривенного введения 60 ед. препарата и продолжалось в виде внутримышечных инъекций в той же дозе каждые 12 часов (всего на курс 300—480 ед.).

У 4 больных I-й группы введение ТКТ непосредственно перед внутривенной инфузией гликозидов предупреждало или значительно уменьшало возникавшие ранее явления интоксикации. При введении ТКТ после вливания гликозидов антиаритмический эффект был не выражен. У 2 больных этой группы ТКТ оказался неэффективным при различных вариантах введения.

Во 2-й группе у 5 больных курсовое введение ТКТ купировало экстрасистолию и некоторые другие симптомы ИСГ, включая деформацию конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, хотя больные продолжали получать прежние дозы сердечных гликозидов. В отдельных случаях уже однократное внутривенное введение ТКТ купировало или резко урежало экстрасистолию. Однако у 3 больных с тяжелой декомпенса-

цией, у которых экстрасистолия имела место и до применения сердечных гликозидов, ТКТ, как и другие антиаритмические препараты, оказался неэффективным.

Четкого параллелизма между гипокальциемическим эффектом ТКТ и его влиянием на интоксикацию сердечными гликозидами мы не выявили. Снижение плазменного кальция происходило в основном за счет его диффузибельной фракции. Достоверных изменений других электролитов плазмы и эритроцитов у человека и собак мы не обнаружили. Очевидно, концентрация в плазме кальция не отражает и не определяет трансмембранный транспорт кальция и его содержание в миофибриллах. Следует отметить, что в настоящее время установлена физиологическая неоднозначность различных фракций плазменного кальция. Большинство исследователей склоняется к мысли, что физиологически наиболее активным является ионизированный кальций (А. Reman, 1971). Представляют интерес наблюдения Я. И. Коца (1972) о том, что концентрация в плазме кальция во время пароксизмальных нарушений сердечного ритма снижается, а после прекращения приступа возвращается к исходному уровню. По мнению автора, это объясняется компенсаторным переходом кальция из плазмы в клетки миокарда во время приступа аритмии.

По нашим наблюдениям, ТКТ, в отличие от ряда других антиаритмических препаратов, ни у здоровых людей и животных, ни у больных с тяжелой сердечной патологией не оказывает видимого отрицательного дромотропного и инотропного эффекта.

Все изложенное позволяет нам рекомендовать использование ТКТ для предупреждения и лечения ИСГ у больных с сердечно-сосудистой патологией.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Л. Г. ЛОЗИНСКИЙ, В. П. ЖМУРКИН, И. П. ЗАМОТАЕВ,
М. Г. ВЕНЕДИКТОВА, Б. Л. САНДОМИРСКИЙ, Т. Ф. ТРОШИНА,
Л. Н. МАКСИМОВА

В течение последних десятилетий заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) значительно повысилась и в настоящее время является главной причиной смертности населения.

Соответственно этому значительно возросло применение различных медикаментов для лечения стенокардии, инфарктов миокарда, различных нарушений ритма. Благодаря успехам экспериментальной и клинической фармакологии появилась возможность наметить пути дифференцированного лечения различных форм и стадий ИБС с помощью средств, обладающих принципиально различными механизмами действия. Это позволило добиться известных успехов в лечении ИБС. Однако, наряду с этим и параллельно этому стало расти и число побочных явлений, возникающих при использовании этих средств. Наместилась определенная зависимость: медикаменты с более сильным положительным эффектом чаще способны вызвать и более сильные отрицательные эффекты.

В этой связи английский фармаколог Деррик Данлон сказал однажды о врачах нашего времени: «Подобно Юпитеру они размахивают громовыми палицами непредставимой мощности на благо и на зло». Значительная часть таких явлений связана с тем, что в ряде случаев оказывается очень маленькой разница между терапевтической и токсической дозой препарата; в большинстве случаев, это может быть связано с

тем, что действие назначаемых препаратов реализуется на звеньях регуляции многих функций. Применение таких средств ради коррекции одной нарушенной функции приводит к изменениям других (не нарушенных) функций, что несомненно является побочным эффектом лечения, требующим специальных разработок фармакотерапевтической тактики или применения корректоров. Применение подобных лекарств (например исмелина, индерала) без соблюдения должной осторожности или в больших дозах может привести к тяжелым побочным явлениям, в то же время излишняя осторожность в дозировках делает их неэффективными, дискредитируется среди врачей.

II кафедра терапии ЦОЛНУВ врачей на протяжении ряда лет изучает клиническую фармакологию современных средств, употребляемых для лечения ИБС, их положительный эффект и побочные реакции. В этой работе приводится анализ результатов изучения побочного действия 12 препаратов при лечении 732 больных (см. таблицы 1 и 2).

Это изучение проводилось как с помощью клинического наблюдения, так и при объективизации действия препаратов рядом инструментальных методик, что отражено в таблице. Такое изучение необходимо. Оно позволило в целом ряде случаев выявлять доклинические стадии действия препаратов (в частности, на сократимость миокарда, бронхиальную проходимость); оно позволило нам объяснить ряд жалоб больных.

Изучались 6 препаратов, относящихся к коронародилататорам. Из них интенсаин, персантин и устимон увеличивают объемный коронарный кровоток без существенного влияния на работу сердца. Ранее их относили к числу «селективных» коронарорасширяющих средств. Однако их дальнейшее изучение показало, что все эти препараты обладают одновременно разной степени некоронарогенным вазоактивным действием. Интенсаин при внутривенном введении почти в половине случаев вызывал ряд различных жалоб (тяжесть в голове, ощущение головокружения, тепла в голове и др.), которые не сопровождались существенным изменением артериального давления, пульса.

Большинство указанных жалоб смогли получить свое объяснение после того, как нами было изучено действие интенсаина на периферические сосуды и сосуды мозга. С помощью плетизмографического метода было показано (Б. Е. Вотчал, В. П. Жмуркин и др., 1968), что это связано в основном с разном направленным (в зависимости от исходного тонуса сосудов) действием интенсаина на тонус вен, а также мелких и средних артерий мозга и периферии. При внутривенном вливании интенсаина нами зарегистрирован также один случай появления

Таблица 1

Побочные действия коронарорасширяющих препаратов

	Интенсалин		Устимон		Персантин		Изоптин		Кордарон		Нитрогли- церин	
	число б-х*	в %	число б-х	в %	число б-х	в %	число б-х	в %	число б-х	в %	число б-х	в %
Общее число больных на препарате	84		95		30		110		67		57	
Положительный эффект	67	79,8	78	72,6	20	66,0	96	87,3	54	80,6	51	89,4
Всего побочных явлений	11	13,2	11	11,5	2	6,6	5	4,5	11	16,4	33	57,8
«прямые» побочные действия	5	5,9	4	4,2	2	6,6	4	3,6	5	7,4	33	57,8
декомпенсация							1	0,9	1	1,5		
нарушения проводимости									2	3,0		
выраженная брадикардия									2	3,0		
Гипотония, в т. ч. коллапс							3	2,7			6	10,5
ортостатический синдром											3	7,6
головные боли	4	4,7	4	4,2	2	6,6					24	44,2
диспептические явления	5	5,9	7	7,3					3	4,5		
прочие	2	2,4					1	0,9	3	4,5		

* б-х — больных

Таблица 2

Побочные действия бета-адрено-блокаторов

Характеристика действия препарата	Индерал	Тразикор	Эралдин	Алтин	Вискен	Бензорал

Таблица 2

Побочные действия бета-адрено-блокаторов

Характеристика действия препарата	Индерал		Тразикор		Эралдин		Аптин		Вискен		Бензорал	
	число б-х	в %	число б-х	в %	число б-х	в %	число б-х	в %	число б-х	в %	число б-х	в %
Общее число больных на препарате	44		56		54		29		48		60	
Положительный эффект	31	70,5	33	58,9	30	55,6	21	72,4	34	70,8	39	65,0
Всего побочных явлений	9	20,5	2	3,6	9	16,7	5	17,2	8	16,7	13	21,7
«Прямые» побочные явления	4	9,1			5	9,3	2	6,9	3	6,2	2	3,3
Ухудшение сократимости, в том числе клинически	4	1,9			3	5,6	2	6,9	2	4,2	1	1,7
Выраженная брадикардия					1	1,9					1	1,7
Гипотония, в том числе коллапс					1	1,9			1	2,1		
Гипотония в ортостатике									1	2,1		
Остальные побочные явления	6	13,6	2	3,6	6	11,1	3	10,3	5	10,4	12	20,0

загрудинных болей в подострой стадии инфаркта миокарда, что, по мнению Л. А. Мясникова и В. И. Метелицы (1972), может быть связано с увеличением потребности миокарда в кислороде в I фазе фармакодинамического действия интенсина. Капельное введение препарата позволяет полностью избежать подобных случаев, а также жалоб, связанных с действием препарата на сосуды мозга при его струйном введении.

При лечении устимоном (дитримин) и персантином парентеральное введение препаратов почти у половины больных (см. таблицу 1) приводило к появлению тяжести в голове, головных болей, иногда довольно интенсивных. Эти ощущения по характеру интенсивности некоторыми больными были оценены как «нитроглицериноподобные». В литературе имеются указания на отсутствие чисто «селективного» свойства этих препаратов.

Нами было специально проведено изучение действия устимона на сосудистый тонус; оказалось, что ему свойственно сосудорасширяющее действие на сосуды мозга и периферические сосуды. Наиболее отчетливо это действие проявлялось на артериях и венах мозга, что приводило в итоге к относительно более выраженному падению тонуса вен мозга и сопровождалось появлением головных болей.

Подобное действие устимона отмечалось нами чаще всего при струйном внутривенном введении препарата и в редких случаях — при внутримышечном введении (10—20 мг). Даже при дозе 480 мг в сутки при приеме внутрь (средние дозы препарата не превышают 360 мг) больные не предъявляли подобных жалоб. Что касается действия персантина, то увеличение дозы при пероральном применении до 450—675 мг в сутки, связанное с отсутствием эффекта при обычных дозах (150—300 мг), приводило к появлению головных болей, как и при парэнтеральном введении (10—20 мг). Это явление, связанное с аналогичным устимону дилатирующим действием персантина на тонус мозговых сосудов, является безусловно побочным нежелательным действием препарата. В то же время такое же вазодилатирующее действие персантина на периферический артериальный тонус оказалось полезным в терапевтическом плане при лечении больных с различными вариантами нарушения артериального периферического кровообращения. Это лишь раз подчеркивает известную относительность понятий о побочном действии лекарств в зависимости от того эффекта, который мы считаем в определенной ситуации желательным.

Три из изучавшихся коронароактивных препаратов — нитроглицерин, уже известный сегодня изоптин, а также новый препарат кордарон относят обычно к группе коронарорасширяющих препаратов. На самом деле они обладают зна-

чительно более сложным механизмом действия, который помимо выраженного у них в разной степени свойства дилатации коронарных артерий характеризуется также важным действием уменьшать потребность миокарда в кислороде, уменьшать работу сердца.

Сообразно этому отмечается и появление некоторых нежелательных эффектов. У изоптина это проявляется прежде всего свойством понижать артериальное давление, что используется в терапевтическом плане при лечении артериальной гипертонии (F. Bender et al., 1969). Гипотензивное действие изоптина проявляется иногда значительным падением артериального давления. На нашем материале значительное снижение АД отмечалось при внутривенном введении у 3 больных, причем в 2 случаях это сопровождалось развитием коллапса (при дозе 10 мг в/в). Введением метазона удалось быстро восстановить артериальное давление. Было отмечено угнетающее влияние изоптина на проводимость миокарда, однако, оно оказалось очень умеренным (3 случая атриовентрикулярной блокады I степени). У одного больного с недостаточностью кровообращения II «А» стадии после двух недель прием изоптина (по 240 мг в день) было отмечено увеличение признаков декомпенсации. В одном случае отмечена выраженная брадикардия (до 44—46 ударов в 1 мин.), сопровождавшаяся легкими головокружениями, ощущением пелены перед глазами. Эти признаки исчезали после нормализации ритма сердца.

Было обнаружено свойство изоптина ухудшать бронхиальную проходимость у больных с сопутствующими заболеваниями бронхо-легочного аппарата и исходной бронхиальной обструкцией. Изучение показателей пневмотахометрии (ПТМ), ФЖЕЛ и ЖЕЛ показало, что в 8 из 10 случаев отмечалось ухудшение показателей бронхиальной проходимости в среднем на 10—12%, причем в 1 случае это ухудшение сопровождалось клиническими признаками.

Отмеченные выше побочные явления (гипотония, коллапс, брадикардия, бронхоспазм и др.) при лечении изоптином являются отражением фармакодинамики препарата и свидетельствуют, по-видимому, о наличии у изоптина (помимо коронаролитических свойств) также свойства адренолитического вещества.

Побочные действия нового эффективного коронаролитика кордарона весьма напоминают таковые у препаратов из группы бета-адреноблокаторов. На нашем материале (см. табл. 1) при лечении кордароном в 7 случаях были обнаружены нарушения проводимости миокарда (у 5 — атриовентрикулярная блокада I степени, у 1 — переходящая блокада правой ножки

пучка Гиса, у 1 — синоаурилярная блокада). Приводим наблюдение.

Больная 3., 49 лет, с ишемической болезнью сердца, частыми приступами стенокардии напряжения и покоя. На фоне лечения кордароном (200 мг 3 раза в день) приступы стали значительно реже и слабее. Через 2 недели появились ощущения «замирания» в области сердца, сопровождающиеся чувством слабости приступообразного характера. Приступы повторялись несколько раз в день. Во время этих приступов на ЭКГ регистрировалась картина синоаурикулярной блокады. После отмены препарата эти явления исчезли, но вновь возникали после повторного назначения кордарона в меньшей дозе (по 200 мг 2 раза в день).

Введение атропина прекращало эти явления на 3—4 часа. Из 24 больных, у которых отмечалось урежение ритма в 2 случаях брадикардия носила выраженный характер. У одного больного с недостаточностью сердца II «А» степени отмечалось прогрессирование декомпенсации (при увеличении доз со средних: 3 таблетки в день до больших — 6 таблеток в день).

По данным экспериментальной фармакологии кордарон является частичным альфа и бета-адренолитиком. Для проверки его альфа-адренолитического эффекта нами были изучены общие вазоактивные свойства кордарона с помощью плетизмографии (22 больных). При этом оказалось, что препарат обладает весьма умеренным свойством расширять сосуды мозга и периферии, уступая в этом устимону и нитроглицерину. Это может объяснять отсутствие при действии препарата ортостатического коллапса, сравнительную редкость побочных явлений, влияющих на мозговую гемодинамику. Анализ положительных эффектов, с одной стороны, и побочных явлений, с другой стороны, показывает, что у препарата основные побочные явления связаны с адренолитическим действием препарата, т. е. являются нежелательными, но закономерными, а не случайными.

Хорошо известно побочное действие нитроглицерина. Головная боль часто заставляет отказываться больных от приема этого эффективного антиангинозного средства. Б. Е. Вотчалом совместно с авторами данной работы (1973) были проанализированы причины появления этих головных болей (см. табл. 1).

Плетизмографически было показано, что действие нитроглицерина наряду с известным сосудорасширяющим периферическим эффектом приводит к падению тонуса сосудов мозга, что и проявляется часто развитием интенсивных головных болей. Побочный эффект в данном случае является проявле-

нием основного фармакодинамического действия препарата. В ряде случаев уменьшение дозы приводит к уменьшению или прекращению побочных действий. Однако это может ослабить или исключить положительный эффект. Поэтому более ценным является в этом случае использование препарата — корректора ментола. Как было показано в указанной выше работе, уменьшение или прекращение головных болей при сочетании применения нитроглицерина и ментола связано в основном со способностью ментола оказывать тонизирующий эффект на вены мозга, тонус которых снижается под влиянием нитроглицерина.

Изучение побочного действия группы бета-адреноблокаторов индерала, тразикора, аптина, бензорала, вискена и эралдина проводилось при лечении 289 больных (см. таблицу 2). Известно, что в основе их антиангинозного и антиаритмического эффекта лежит адренолитическое действие на β_1 -рецепторы сердца. Однако угнетающее действие β -блокаторов на все функции сердца наряду с положительным эффектом даже в терапевтических дозах приводило к побочным реакциям выраженной брадикардии, гипотонии (вплоть, до коллапса), прогрессированию недостаточности сердца, общей слабости. Угнетающее действие β -блокаторов на другие звенья регуляции в наиболее выраженной форме проявлялось в виде развития бронхоспазма как следствие фармакологической блокады β_2 -рецепторов бронхов. Бронхоспастический компонент действия β -блокаторов выражен только у больных с поражением бронхо-легочного аппарата, а у здоровых не встречается.

Сравнительное изучение влияния β -блокаторов на сократимость миокарда показало, что по силе отрицательного инотропного действия их можно расположить в таком порядке: индерал-аптин-эралдин-вискен-бензорал-трафикор. У индерала оно отчетливо выражено при приеме средних терапевтических доз (80—120 мг внутрь или 5 мг внутривенно). У эралдина и аптина это действие проявляется только при приеме больших доз. Следует подчеркнуть, что выявляемое ухудшение сократимости обнаруживалось в подавляющем большинстве случаев только поликардиографически и у больных с исходной гиподинамией миокарда и лишь в 3 случаях оно проявлялось клинически. Нам удалось отметить зависимость между величиной принимаемой дозы и длительностью приема препарата, с одной стороны, и частотой и тяжестью отрицательного инотропного эффекта, с другой стороны. У одной больной с частыми желудочковыми экстрасистолами по типу бигеминии на фоне коронарного кардиосклероза и недостаточности кровообращения II степени внутривенное введение эралдина в небольшой дозе (10 мг) привело к появлению левожелудочно-

вой недостаточности (приступ кардиальной астмы). В одном случае у больной со стенокардией и экстрасистолией на фоне перорального приема эралдина (по 300 мг 3 раза в день) внутривенное введение 10 мг препарата (небольшая доза) привело к кратковременной асистолии с потерей сознания и судорогами.

В двух случаях лечения β -блокаторами приводило к появлению выраженной гипотонии. У одной больной, которая в начале лечения случайно дважды приняла по 2 таблетки вискена с интервалом в 2 часа, развился коллапс.

Отрицательный хронотропный эффект β -блокаторов является одним из проявлений специфической блокады β -рецепторов сердца. Будучи умеренно выраженным он является полезным терапевтическим эффектом. Однако у двух больных брадикардия была нежелательной, чрезмерно выраженной. По степени отрицательного хронотропного эффекта изученные β -блокаторы можно было расположить следующим образом: индерал-тразикор-эралдин-аптин-бензорал-вискен. У двух больных на фоне выраженной брадикардии развились признаки «стертых» приступов Морганьи-Эдемс-Стокса (потемнение в глазах, кратковременные головокружения, прекратившиеся после уменьшения дозы препарата). У одной больной на этом фоне возникли приступы стенокардии напряжения, что можно связать с избыточным уменьшением их минутного объема сердца; у одного больного на фоне приема аптина развился приступ мерцательной аритмии, связанный, по-видимому, с угнетением автоматизма синусового узла.

По нашим данным, степень брадикардии, а также отмеченные выше нежелательные проявления прямого действия β -блокаторов коррелируют с величиной суточной дозы препарата. Последнее обстоятельство позволяет нам по урежению числа сердечных сокращений контролировать достаточность полученной дозы и предупреждать возможность передозировки препарата и, следовательно, появление побочных явлений, зависящих от дозы. Нами проводилось изучение влияния β -блокаторов на бронхиальную проходимость. Оно показало, что все β -блокаторы обладают бронхоспастическим влиянием. Наиболее выражено оно у индерала, наиболее умеренное — у эралдина, к последнему близок тразикор. Степень бронхиальной обструкции более высока у больных с обострением бронхиальной астмы, менее выражена вне обострения и полностью отсутствует у людей без поражения бронхо-легочного аппарата. Мы должны обратить внимание на факт выявления нами бронхоспастического действия эралдина, считавшегося селективным β_1 -блокатором. Однако эралдин в терапевтических дозах, обладая наименее выраженным бронхоспастиче-

Влияние бета-адренергических препаратов на вентиляционные функции легких

Препарат	Число больных
Индерал	11
Тразикор	14
Эралдин	14

ЖЕЛ — жилая
ФЖЕЛ — форсированная

Наблюдавшаяся у больных без артериальной гипертензии явление слабости и головокружения при приеме β -блокаторов. Это явление изучено у 10 больных с артериальной гипертензией, принимавших β -блокаторы. Оно сопровождалось головными болями, головокружением, слабостью, которые исчезали после отмены препарата. Для ко-

ским эффектом, может применяться при наличии соответствующих показаний на фоне бронхиальной обструкции.

В небольшом проценте случаев (см. табл. 2) на фоне лечения β -блокаторами развились явления умеренно-выраженного ортостатического коллапса, исчезавшего в отдельных случаях при медленном наращивании доз. Его появление можно связать с наличием частичного α -блокирующего эффекта препаратов. Такие явления нам удалось наблюдать при действии индерала, эралдина, вискена.

Таблица 3

Влияние бета-адреноблокаторов на бронхиальную проходимость по данным вентиляционных показателей (ЖЕЛ*, ФЖЕЛ**, пневмотахометрия)

Препарат	Число больных	Ухудшение		Без перемен	Среднее относительное ухудшение бронхиальной проходимости, в %	Среднее относительное урежение пульса, в %
		инструментальное	в том числе клинически			
Индерал	11	11	8	—	20	22
Аптин	14	14	6	—	22,5	13
Эралдин	14	13	7	1	12	16

* ЖЕЛ — жизненная емкость легких

** ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Наблюдавшаяся при действии β -блокаторов слабость нередко появлялась на фоне приема малых доз препаратов, даже у больных без компенсации, при сохранении нормальных цифр артериального давления. Трактовка причин, вызывающих это явление сложна: нельзя, по-видимому, исключать влияния β -блокаторов на нейроэндокринную регуляцию и центральную нервную систему. Это побочное явление требует дальнейшего изучения и наблюдения. Следует отметить, что нередко слабость постепенно исчезала, даже при продолжении лечения β -блокаторами. Исчезали без отмены препарата и ряд других побочных явлений — заторможенность, головные боли и головокружения, шум в ушах, диспептические явления.

Наши исследования показывают, что побочные действия изученных групп препаратов (коронарорасширяющие и β -адреноблокаторы) проявляются в тех звеньях регуляции организма, которые закономерно связаны с фармакодинамикой препаратов. Для коронарорасширяющих средств — это неже-

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В. И. МЕТЕЛИЦА

В лечении больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) особенно за последние годы наблюдается явное увлечение новыми лекарственными средствами, которые в период «моды» на то или иное средство назначаются практически большинству больных, нередко длительными курсами и в амбулаторных условиях. Полипрагмазия — другая сторона современной практики лечения больных ИБС. Следует отметить, что если при назначении антибиотиков, сердечных гликозидов, глюкокортикоидных средств существует определенная настороженность в отношении возможных побочных реакций и серьезных осложнений, то средства, применяемые при хронической ИБС, врачи предписывают смело, во всевозможных комбинациях и дозах.

Клиническая практика доказала неправильность такого подхода при лечении ИБС. На протяжении последних 5—6 лет в Институте кардиологии им. А. Л. Мясникова АМН СССР разрабатываются принципы дифференцированного подхода в лечении хронической ИБС как научной основы для выбора индивидуального лечения. Одно из основных положений такого подхода касается места медикаментозной терапии в лечении больных ИБС. Мы убедились на собственных исследованиях, что медикаментозные средства нужно назначать только в стадии обострения заболевания, исходя при этом из особенностей механизма действия лекарственных средств и клинической формы заболевания.

Изучая новые лекарственные средства при ИБС, мы исходили из того, что необходимо максимально объективизировать как положительный, так и побочный эффект препаратов.

С этой целью нами широко применялся двойной слепой метод, а также независимый анализ результатов двумя врачами.

Наш материал охватывает два раздела: во-первых, клиническое изучение новых лекарственных средств — более 1200 наблюдений; во-вторых, экспериментально-эпидемиологическое исследование по вторичной профилактике ИБС (также в условиях двойного слепого метода) — 312 больных стенокардией.

В клиническом исследовании мы наблюдали побочные реакции у 104 больных. При этом наше внимание привлекли такие группы лекарственных средств как сосудорасширяющие, блокаторы бета-адренергических рецепторов сердца, средства, ослабляющие адренергические влияния на сердце, антитиреоидные, увеличивающие переносимость миокардом гипоксии, анаболические, антибрадикининные.

По нашим клиническим наблюдениям, побочные реакции в виде нарушений общего характера, изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярных нарушений, изменений со стороны органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, диуретические явления, местные кожные реакции в случаях внутривенных вливаний, иногда изменения со стороны крови встречались при назначении истинных сосудорасширяющих средств в 8,7% случаев, блокаторов бета-адренергических рецепторов сердца — в 9,9%, анаболических — в 8,5%, увеличивающих переносимость миокардом гипоксии — в 3,6%, антибрадикининных — в 8,7%.

В клинической практике трудно классифицировать побочные реакции.

Исходя из практических целей, мы условно подразделяем следующие виды побочных реакций на новые лекарственные средства: 1) обусловленные токсичностью препарата (80,8% случаев); 2) аллергические реакции (7,7% случаев); 3) вследствие органолептических свойств препаратов (2,9%); 4) вызванные недостаточно патогенетически дифференцированным подходом к назначению (10,6%) и другими причинами.

Более чем в половине случаев (51,0%) побочные реакции возникали после начала приема лекарственных средств — в течение первых двух дней, часто после приема первых же таблеток или во время и после внутривенного введения препарата. В сроки от 3 до 10 дней побочные явления развились в 37,5% случаев, а в более поздние сроки пребывания в стационаре, с 11 дня и позже — в 11,5% случаев.

В эпидемиологическом исследовании при длительном приеме интенсина (6-месячный курс) побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись в виде сердцебиений и желудочковых экстрасистол, усиления болей в области сердца (единичные случаи); отмечались также головная боль, обострение астматического бронхита у отдельных больных; различные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно часто возникали боли в эпигастриальной области; наблюдали мы и случай обострения язвенной болезни желудка, обострение хронического колита.

Побочные явления в эпидемиологическом исследовании нельзя, строго говоря, сравнивать с клиническими наблюдениями, так как мы заранее, исходя из клинического опыта, проводили тщательный отбор больных, чтобы избежать осложнений в ходе массовой вторичной профилактики ИБС. Вместе с тем представляет интерес, что все-таки побочные реакции на истинный препарат в ходе 6-месячного контролируемого лечения были отмечены в 17,5% случаев. В условиях длительного приема интенсина вне стационара побочные явления чаще всего развивались в первые 16 недель лечения и только в 6 из 32 случаев — в более поздние сроки приема препарата. Побочные явления в амбулаторных условиях приема лекарственных средств трудно оценить, из-за невозможности учета специфических условий жизни каждого больного, характера его активности, питания, возможного приема каких-то других лекарств, что делает сложным установление причинно-следственных связей.

Следовательно, наши наблюдения свидетельствуют о том, что практически нет ни одного лекарственного средства, лишённого порочного действия.

В связи с частотой и характером побочных реакций на лекарственные средства обращают на себя внимание так называемые плацебо-реакторы. Уже в контрольный период обследования больных (первые 7—10 дней пребывания в стационаре на индифферентном средстве) в 33,2% случаев отмечался положительный эффект и у 0,6% — «побочные реакции».

В период лечения двойным слепым методом на истинных лекарственных средствах положительный эффект был отмечен в среднем в 70,0% случаев, побочные реакции — в среднем в 8,7% случаев. В то же время при применении плацебо положительный эффект был отмечен в 25,3% случаев, а побочные реакции (такие же, как и на истинные препараты) — в 4,7% случаев.

Так, например, у больного К., 52 лет (и. б. 2723) прием плацебо-траскор вызвал явления, схожие с побочной реакцией у другого больного из той же палаты, у которого истинный

трасикор вызвал головокружения, ощущения онемения одной половины головы и тошноту, из-за чего препарат был отменен за несколько дней до возникновения побочных явлений у больного К. С отменой плацеботрасикора прекратились все побочные явления и у этого больного.

Таким образом, проведенные исследования показывают важность врачебного контроля за приемом новых лекарственных средств, необходимость дифференцированного подхода в назначении препаратов различного механизма действия и актуальность дальнейшего изучения не только эффективности новых лекарственных средств, но и возможных побочных явлений при их назначении.

ПО
КОРО

В. Г. КУКЕС,

Одной из на-
средств, приме-
лезью сердца,
последние годь
ющие на разно
при их приме
Б. Е. Вотчал, М

В своей раб-
действий разли
применяемых в
ных с ишемичес
ность действия
динамики ЭКГ,
ки, с учетом дан

Наблюдаемь
средств мы расс
ского, общетокс

Фармакодин
механизмом воз
щетоксические
средств были с
ратов на органи

мы относили ал
ной работе не ра
В таблице пр
побочных проявл

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ КОРОНАРОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

*В. Г. КУКЕС, М. Д. КНЯЗЕВ, В. Н. СЕМЕНОВ, А. И. БОРОВКОВ,
Л. Л. КИРИЧЕНКО*

Одной из наиболее распространенных групп лекарственных средств, применяемых при лечении больных ишемической болезнью сердца, являются коронарореактивные препараты. В последние годы в литературе опубликованы работы, указывающие на разнообразные побочные проявления, наблюдаемые при их применении (Л. А. Мясников, В. И. Метелица, Б. Е. Вотчал, М. Geerts, С. J. Estler и др.).

В своей работе мы проанализировали характер побочных действий различных групп коронарореактивных препаратов, применяемых в течение последних лет при лечении 312 больных с ишемической болезнью сердца (см. табл. 1). Эффективность действия препаратов оценивалась по данным клиники, динамики ЭКГ, поликардиограммы, показателей гемодинамики, с учетом данных селективной коронарографии.

Наблюдаемые нами побочные действия лекарственных средств мы рассматривали как проявление фармакодинамического, общетоксического и аллергического действия.

Фармакодинамические побочные действия были связаны с механизмом воздействия, носили стереотипный характер. Общетоксические побочные действия изучаемых лекарственных средств были связаны с воздействием лекарственных препаратов на организм как химических агентов. К третьей группе мы относили аллергические побочные реакции, которые в данной работе не рассматриваются.

В таблице представлены данные эффективности и частоты побочных проявлений коронароактивных препаратов.

Таблица 1

Эффективность и процент побочных действий коронароактивных препаратов у 312 больных с ишемической болезнью сердца

Коронароактивные препараты	К-во больных	% эффективности	% побочного действия
Расширяющие коронарные сосуды, с одновременной гемодинамической разгрузкой (нитраты и нитриты)	126	80	14
Коронаролитики без выраженного влияния на инотропизм: карбохромен, дитримин, дифрил, персантин	207	60—70	5—8
Коронаролитики с нерезко выраженным отрицательным инотропным действием (изоптин, кордарон)	108	70—78	8—12
Бета-адреноблокаторы	94	75	16
Увеличивающие коронарный кровоток с положительным инотропным действием (оксифедрин и эуфиллин)	68	57	20

При применении препаратов 1-й группы у 126 больных побочные проявления были отмечены в 14% случаев.

В большинстве случаев побочное действие нитратов и нитритов было связано с их фармакодинамикой и характеризовалось тахикардией, головными болями, ощущением пульсации в голове, снижением давления и т. д. В 17% случаев они были связаны с общетоксическим действием, проявляющимся диспептическими явлениями, снижением эмоционального тонуса, потенции.

При сопоставлении частоты и характера побочных явлений с исходными показателями гемодинамики мы отметили, что наиболее часто тахикардия, снижение давления (иногда вплоть до развития ортостатического коллапса) наблюдались у больных с лабильным пульсом и неустойчивым артериальным давлением.

При назначении нитроглицерина в обычной дозе 0,0005 г побочные проявления отмечались в 16,6% случаев, в то же время первоначальное назначение нитроглицерина в дозе 0,0001—0,0003 г способствовало значительному снижению побочного действия при сохранении терапевтического эффекта. При адаптации больных к малым дозам нитроглицерина, мы постоянно увеличивали дозу препарата до среднетерапевтической, не отмечая побочного действия.

Побочные проявления препаратов второй группы характеризуются общетоксическим действием: головными болями, головокружением, диспептическими расстройствами и т. д. Фармакодинамические побочные действия были отмечены только в 5 случаях и характеризовались умеренной гипотонией (в 2 случаях при назначении персантина), в 3 — умеренной брадикардией, которые не требовали отмены препаратов, а нивелировались уменьшением дозы. В одном случае при расширении QRS до 0,1 сек. и удлинении P-Q до 0—23 сек. (при назначении дифрила) побочные проявления были нивелированы только после отмены препарата и назначения атропина.

При применении коронароактивных препаратов с нерезко выраженным отрицательным инотропным действием побочные проявления были отмечены в 8—12% случаев (см. табл. 1).

Фармакодинамические побочные действия характеризовались гипотонией, брадикардией, нарушением проводимости. При назначении максимальных терапевтических доз изоптина в 5% случаев отмечалось ухудшение бронхиальной проводимости. В 3 случаях при назначении кордарона мы отметили отложение коричневого пигмента в роговой оболочке глаза, расположенного билатерально в виде параллельных черточек, при этом элементы зрительного аппарата были не изменены, оптические оси не затрагивались, зрение не страдало. Это явление связано с фармакокинетикой кордарона.

При применении бета-адреноблокаторов (индерал, аптин, тразикор) побочные явления были отмечены в 16% случаев. Основные фармакодинамические побочные действия характеризовались снижением артериального давления (в одном случае был коллапс на прием 20 мг тразикора), выраженной брадикардией, отрицательным дромотропным действием. У 3 больных с исходным снижением функции внешнего дыхания, отмечалось ухудшение бронхиальной проводимости. Достоверное снижение сократительной способности миокарда было отмечено у 10 больных при назначении индерала и тразикора на 4—7 день лечения. У этих больных по сравнению с остальной группой, принимавших бета-адреноблокаторы, было выявлено наибольшее исходное снижение сократительной функции миокарда. В связи с этим мы при длительном назначении бета-адреноблокаторов сочетали их прием с сердечными гликозидами, с целью купирования развития возможной сердечной недостаточности.

Общетоксические побочные действия нашли свое проявление в виде депрессии, отрицательного влияния на функцию печени (в 2 случаях отмечалось повышение трансаминазы, альдолазы и билирубина крови). При назначении коронароактивных препаратов, которые наряду с положительным инотроп-

ным влиянием повышают потребление кислорода миокардом, побочные явления отмечены были в 20% случаев (см. таблицу).

Фармакодинамические побочные действия характеризовались повышением артериального давления, тахикардией, появлением экстрасистолии (в 3 случаях), мерцательной аритмии (в 2), повышением возбудимости. Общетоксические побочные действия проявлялись диспептическими расстройствами, снижением вкусовой чувствительности, парестезиями. В большинстве случаев появление симптомов побочного действия препаратов требовало их отмены. При появлении нарушений возбудимости (типа экстрасистолии и мерцательной аритмии) применялись антиаритмические препараты (лидокаин, аймалин).

Применение препаратов указанной группы наиболее часто вызывало побочные реакции у больных с выраженным коронарным склерозом и при повышении тонуса симпатoadrenalной системы.

Учитывая, что рассматриваемые группы препаратов воздействуют избирательно на определенную функциональную систему (адренергические рецепторы, гладкомышечные элементы сосудистой стенки, обмен макроэргических соединений в миокарде), выбор коронароактивных препаратов требует знания как клинического состояния больного, так и функциональных систем. Дифференцированный подход в назначении указанных групп препаратов позволяет значительно снизить процент побочных реакций. При назначении нитратов, препаратов активно влияющих на адренорецепторы, для профилактики побочных реакций целесообразно проводить предварительные пробы по определению толерантности к данному препарату.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДЕЙСТВИЯ И П

Эффективность
быстро повысилась
практику многих
ангиоблокаторов
и диуретиков
и надежного
показала, что
прогноза э
асто непрерывно
жени многих л
желательные ре
и реакций, умер
ажным условием
и активных гипс
Клинические пр
дств могут быт
етическими мех
акции основных
ических свойств
ного фармаколо
изных импульсо
и обмена ка
Хорошо известн
и блокаторами (г
и явления мож
и блокадой, ко
и, особенно в о
наблюдаются

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ И ПУТИ ИХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Е. В. ЭРИНА

Эффективность лечения гипертонической болезни существенно повысилась за последние 20 лет благодаря введению в практику многих активных гипотензивных средств, таких как ганглиоблокаторы, симпатолитические, а также сульфаниламидные салуретики. Благодаря этому стало возможным добиться надежного снижения артериального давления. Практика показала, что для получения длительных ремиссий и улучшения прогноза заболевания необходимо систематическое (и часто непрерывное) применение указанных лекарств на протяжении многих лет. При этом иногда наблюдаются некоторые нежелательные реакции. Знание клиники возможных побочных реакций, умение их предупреждать и устранять является важным условием для полноценного использования современных активных гипотензивных средств.

Клинические признаки побочного действия гипотензивных средств могут быть связаны с различными причинами и патогенетическими механизмами. В большинстве случаев побочные реакции основных симпатолитических средств связаны не с токсическими свойствами препаратов, а с усугублением их основного фармакологического действия — блокадой проведения нервных импульсов, а также вмешательством в различные процессы обмена катехоламинов.

Хорошо известно, что при парентеральном лечении ганглиоблокаторами (гексонием, пентамином) одна категория побочных явлений может быть обусловлена чрезмерной симпатической блокадой, которая проявляется резким падением давления, особенно в ортостазе. При длительном применении часто наблюдаются проявления парасимпатической блокады,

что выражается сухостью во рту, нарушением аккомодации зрения, развитием атонических запоров, расстройством функции малого таза. Эти симптомы проходят от назначения прозерина, карбохолина, слабительных средств и в меньшей степени после приема резерпина.

Среди многочисленных ганглиоблокирующих средств, созданных для перорального применения, наиболее значительным гипотензивным действием обладают отечественные препараты димеколин и особенно пирилен. В отличие от гексония пирилен обладает более выраженным симпатоплегическим действием и поэтому может вызывать ряд симптомов, обусловленных относительным преобладанием иннервации вагуса. Так, при больших дозах пирилена наблюдались брадикардия, вздутие живота в эпигастральной области от спазма привратника, гиперсекреция желудка, иногда рвота, спастические запоры. Эти явления снимались атропином. В малых дозах пирилен, который мы используем иногда в комбинации с резерпином и гипотиазидом, побочных реакций не давал и может, по нашему мнению, значительно чаще применяться для усиления гипотензивного эффекта.

Наибольшее значение для лечения гипертонической болезни в настоящее время имеют симпатолитики: резерпин, препараты L-метилдопа (альдомет, допегит) и гуанетидин (исомелин, изобарин). Большинство проявлений побочного их действия связано с глубоким нарушением синтеза и депонирования катехоламинов, т. е. основным их действием, но выраженным избыточно.

Так, известно, что благотворное по началу седативное действие резерпина и допегита может привести при длительном применении к угнетению эмоциональной сферы или развитию гипокинетических симптомов. У 2 больных наблюдалось возникновение депрессии и паркинсонизма, что, возможно, связано с чрезмерным истощением запасов серотонина, норадреналина и дофамина в центральной нервной системе (в нейронах кортико-гипоталамического тракта, некоторых образованиях экстрапирамидной системы). Но в отличие от резерпина при лечении допегитом в большинстве случаев седативные явления (вялость, сонливость) проходят через 1—3 недели его применения, даже при увеличении доз. Можно согласиться с мнением А. Holtz (1963), что это может быть связано с постепенным превращением L-метилдофамина в метилнорадреналин (накопление этого псевдомедиатора в центральной нервной системе способствует восстановлению функциональной активности мозга). Повышенная чувствительность к центральным эффектам резерпина и допегита свойственна пожилым больным с атеросклерозом мозговых сосудов, а также лицам

со значительным ослаблением нервных процессов, с выраженной дисфункцией гипоталамической области мозга и значительными изменениями на электроэнцефалограмме — низкоамплитудный частый и асинхронный бета-ритм (Е. В. Эрина с соавт., 1971). У этой категории больных допегит может применяться только в малых дозах (0,5—0,75 г в день). Во избежание развития депрессивных состояний не рекомендуется сочетать резерпин с допегитом.

Особого внимания заслуживает вопрос о влиянии допегита на сердечную деятельность. Хотя гипотензивный эффект осуществляется в значительной мере за счет уменьшения общего периферического сопротивления сосудов, нередко наблюдается уменьшение минутного объема крови, особенно в начале лечения. У части больных (особенно с атеросклеротическим кардиосклерозом) отмечены признаки проходящего ослабления сократительной функции сердца (уменьшение периода напряжения и укорочение изгнания, уменьшение сердечного выброса крови). В результате компенсаторной тахикардии минутный объем крови постепенно восстанавливается, достигая через 2—3 недели величины, иногда даже превышающих исходные. Ослабление систолического выброса и работы сердца несомненно связаны с быстрым уменьшением содержания порадриналина и заменой его метилированными аминами, нарушением ряда ферментативных реакций (гликолитических и окислительного фосфорилирования), при которых падает содержание АТФ и калия в миокарде и нарушается использование энергии.

Возможность развития метаболических изменений в миокарде требует осторожности при лечении больных с органическими и дистрофическими изменениями миокарда. У ряда больных (около 2%) учащались приступы стенокардии или возникали нарушения ритма сердца (экстрасистолия, приступы мерцательной аритмии). У 6 больных наблюдалось развитие или учащение приступов сердечной астмы. Указания на левожелудочковую недостаточность в анамнезе следует рассматривать как относительное противопоказание к назначению допегита. Клинический опыт подтвердил целесообразность сочетания допегита с комплексом трофических средств (АТФ, витамин В₆) и сердечными гликозидами.

Известно, что и при лечении резерпином могут возникать или усиливаться боли в области сердца. Их всегда раньше связывали с относительным преобладанием ваготонии и отрицательным влиянием препарата на коронарное кровообращение (В. Г. Вогралик, 1960; К. Н. Замыслова и В. Я. Юраж, 1960—1967). По нашему мнению, эти симптомы могут быть также связаны с уменьшением запасов катехоламинов и развитием определенных метаболических сдвигов в миокарде. Ус-

тановлено, что высвобождение норадреналина из гранул приводит к выделению связанного с ним АТФ и ионов магния. Поэтому при лечении больных с коронарным атеросклерозом показано одновременное назначение средств, действующих на обменные процессы в миокарде в противоположном с резерпином направлении (таковы ингибиторы МАО, ганглиоблокаторы, изоптин, АТФ, оротат калия, панангин и др.).

Но наиболее частые побочные явления при лечении резерпином связаны не с его основным симпатолитическим действием, а с добавочными свойствами — способностью усиливать высвобождение гистамина. Это вызывает набухание слизистых дыхательных путей, повышение желудочной секреции, что может способствовать обострению язвенной болезни и бронхиальной астмы.

При применении больших доз апрессина (гидразинофлазина) нередко возникают нежелательные симптомы, обусловленные освобождением гистаминазы). У больных наблюдается покраснение лица и конъюнктив, пульсирующие головные боли, появление крапивницы, отеков различной локализации. При назначении антигистаминных средств эти явления исчезали. В настоящее время мы используем апрессин в значительно меньших дозах и в комбинации с другими гипотензивными средствами, в результате указанные побочные реакции почти не встречаются.

Побочные явления, возникающие при лечении эффективным гипотензивным препаратом гуанетидином (изобарином, октадином), связаны только с чрезмерным угнетением функций симпатической нервной системы. Помимо ортостатической гипотонии, достигающей изредка степени коллапса, возможна брадикардия, жалобы на мышечную слабость, расстройства пищеварения, нарушение половой функции (эякуляции) у мужчин.

При лечении гуанетидином возникают типичные изменения артериального давления с резким его понижением в утренние часы, особенно в ортостазе, и нередко с высокими цифрами в вечерние часы. Причина этого заключается в том, что у многих больных в большей мере понижается тонус вен, чем артериол. Это вызывает депонирование крови в венах нижних конечностей, уменьшение венозного возврата крови и вторичное уменьшение сердечного выброса крови. В результате истощения запасов катехоламинов в сосудистых стенках нарушаются и гомеостатические сосудосуживающие реакции артериол при перемене положения тела. Резкое уменьшение массы циркулирующей крови при вертикальном положении больных может вызвать временное ухудшение мозгового кровообращения с известными гипотоническими симптомами (го-

ловокружение и слабость при вставании с постели, пошатывание при ходьбе и особенно при стоянии и т. п.).

Мы наблюдали у 5 больных преходящие нарушения мозгового кровообращения и у 1 — ишемические расстройства в сетчатке глаза. Нередко одновременно развивается и ухудшение почечного кровотока (А. Я. Ярошевский, 1966; Н. А. Ратнер с соавт. 1962; Е. В. Эрина и Ю. Я. Вышнепольский, 1969), стимуляция секреции ренина и альдостерона, задержка выведения натрия и увеличение жидкости в организме. Нарастание объема внутрисосудистой жидкости приводит к подъему кровяного давления и большим его колебаниям. Такие неблагоприятные гемодинамические реакции являются причиной недостаточно устойчивого лечебного эффекта у 25—30% больных и нередко препятствуют проведению длительной терапии этим препаратом.

Опыт показал, что ортостатический коллапс можно предупредить очень медленным увеличением суточной дозы изобарина (начиная с 12,5 мг в день и прибавляя такую же дозу через 5—7 дней). При уже наступивших падениях давления в ортостазе надо прежде всего уменьшить дозу изобарина, добавить средства, повышающие тонус вен (кофеин, кордиамин), а иногда приходится рекомендовать применение эластических бинтов на ноги.

Основным способом предупреждения нежелательных больших колебаний давления в клино-ортостазе является назначение рационального комплекса средств, обладающих полезным синерго-антагонизмом. Большое значение имеет последовательность назначения препаратов. Целесообразно начинать лечение резерпином или сочетанием его с гипотиазидом. Наступающее при этом уменьшение содержания катехоламинов и натрия в сосудистой стенке снижает реактивность артериол. Присоединение небольших доз изобарина не вызывает тогда усиленного выброса катехоламинов (что свойственно гуанетидину в начале лечения), и артериальное давление снижается более плавно, без резких колебаний в течение суток.

Описанные свойства гуанетидина диктуют большую осторожность при назначении его больным с церебральным атеросклерозом, при нарушении функции почек, а также при доброкачественно текущей гипертензии пожилых людей, где он часто противопоказан.

Особый характер побочных действий свойствен тиазидным салуретикам. При их применении всегда предусматривается возможность гипокалиемии. Но надо учитывать, что действительное возмещение потерь калия возможно только в дни, свободные от приема салуретиков (Holtmeier, 1967). Назначение солей калия предупреждает развитие толерантности к углево-

дам, которое возникает иногда при энергичной и длительной терапии салуретиками. Гипергликемия и глюкозурия возникают изредка у пожилых больных с ожирением или наследственным предрасположением к диабету. Согласно современным исследованиям это обусловлено дефицитом калия, который участвует во многих обменных процессах, в частности, дефосфорилирования АТФ. Потеря калия ведет к замедленному отложению гликогена в печени и мышцах. Известную роль может играть и рефлекторное усиление секреции катехоламинов (Г. Н. Бездетко, 1965; Senft, 1965; Weisel, 1966). И хотя мнение о так сказать «диабетогенном» влиянии диуретиков можно считать значительно преувеличенным, все же большая часть клиницистов высказывается за прерывистое назначение салуретиков и употребление по возможности небольших доз.

Кроме побочных действий надо считаться с развитием ряда компенсаторных реакций, связанных при лечении салуретиками с активацией естественных механизмов ауторегуляции, направленных на сохранение натрия и воды в организме. Это стимуляция ренин-ангиотензинной системы, усиление секреции альдостерона и антидиуретического гормона. Мы установили, что явления вторичного альдостеронизма возникают тем быстрее, чем короче действие салуретика. При лечении фуросемидом (лазиксом) у 60% больных уже через 5—10 дней отчетливо нарастала внутриклеточная концентрация натрия, а объем плазмы стал превышать исходный уровень. У 3 больных гипертонической болезнью II и III ст. значительно увеличились отеки, несмотря на увеличение доз лазикса (до 120 мг) и добавление другого салуретика — бринальдикса. Благоприятный эффект наступил только при добавлении антагониста альдостерона верошпирона.

Появление указанных пейро-гуморальных реакций доказывает целесообразность комбинирования салуретиков с симпатолитическими препаратами и антагонистами альдостерона, что должно усиливать и натриуретический и гипотензивный эффект.

Из редких побочных явлений мы только один раз наблюдали обострение подагры и в 2 случаях — развитие тромбоза вен нижних конечностей, что, вероятно, объяснялось повышением свертываемости крови у больных с выраженными изменениями сосудов (ревматизм, расширение вен).

Таким образом, изучение характера и сущности побочных реакций, возникающих в процессе гипотензивной терапии, способствует, с одной стороны, углублению представлений о механизме действия современных активных гипотензивных лекарственных средств, а с другой стороны, открывает пути к их профилактике и преодолению.

НЕЖЕЛА БОЛЬНИ НЕКОТОРЫМ

А. А. СТУПНИЦКА

В арсенале с
я высокоэффе
рых значительн
ых, представите
а, ингибиторы
изных гипотен
тогноз при гипе
то гипертонии
той эффективн
ри других вид
х, хотя это леч
слабая очистлив
а нередко вызы
оного, затрудн
ного препарата
актический инт
временное вы
ыми средствами
под наблюдени
до 70 лет, стр
стадии (по клас
в возрасте от
анной хрониче
артериаль

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НЕКОТОРЫМИ СОВРЕМЕННЫМИ ГИПОТЕНЗИВНЫМИ СРЕДСТВАМИ

А. А. СТУПНИЦКИЙ, Б. М. ГОЛИКОВ, В. И. ИШКОВ, К. А. МИХАЛЕВА

В арсенале современного врача в настоящее время имеются высокоэффективные гипотензивные средства, среди которых значительное место занимают адренонегативные препараты, представители группы резерпина, производные имидазолина, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО). Применение активных гипотензивных препаратов значительно улучшило прогноз при гипертонической болезни, включая злокачественную гипертонию. Имеются многочисленные сообщения о высокой эффективности современных гипотензивных препаратов и при других видах артериальной гипертонии, особенно почечной, хотя это лечение и является симптоматическим. Однако, обладая отчетливым гипотензивным эффектом, все эти средства нередко вызывают побочные эффекты, нежелательные для больного, затрудняющие применение того или иного лекарственного препарата. В этой связи представляет теоретический и практический интерес изучение нежелательных эффектов, их своевременное выявление и устранение при лечении гипотензивными средствами.

Под наблюдением находилось 426 больных в возрасте от 30 до 70 лет, страдающих гипертонической болезнью II-а и II-б стадии (по классификации А. Л. Мясникова), и 22 человека в возрасте от 41 до 57 лет с артериальной гипертонией, вызванной хроническим нефритом и пиелонефритом. У 357 пациентов артериальная гипертония сочеталась с атеросклеро-

зом, а у 342 человек выявлены клинические признаки нарушения кровообращения I стадии (по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко).

В качестве гипотензивных средств применялись изобарин (128 больным), паргиллин (102), раувакан (108), гемитон (80) и ловерат (30 больным).

Как известно, изобарин и гемитон (катапресан) относятся к адренонегативным препаратам, подавляющим симпатическую вазомоторную функцию, устраняя медиатор (нормадrenalин) из периферических окончаний симпатического отдела первой системы.

Паргиллин относится к негидразиновым ингибиторам МАО, влияющим на ферментные системы и регулирующим уровень биогенных аминов в организме.

Раувакан — новый представитель группы раувольфии, полученный из раувольфии седоватой, произрастающей на территории СССР (А. А. Ступницкий, В. И. Шихов).

Ловерат является суммарным препаратом, состоящим из 6 алкалоидов чемерицы Лобеля (А. А. Ступницкий, Р. Г. Розенталь).

По эффективности названные препараты распределялись в такой последовательности: изобарин, гемитон, паргиллин, раувакан, ловерат, что соответствует данным литературы (А. С. Сметнев с соавт.).

К возникновению нежелательных эффектов наиболее часто приводили изобарин, реже — паргиллин, раувакан и гемитон. Ловерат практически не давал побочных эффектов. Среди выявленных нежелательных эффектов наиболее часто отмечалась резкая общая слабость, на которую обратили внимание 60% лиц, получавших изобарин, и 6,8%, лечившихся паргиллином. Слабость была больше выражена в утренние часы, сразу после сна. Ее заметное уменьшение отмечено во второй половине дня. Этот нежелательный симптом в ряде случаев появлялся уже через 2 часа после однократного приема изобарина, отчетливо появлялся на 4—6 день курсового лечения, достигал максимума к 10—14 дню лечения и несколько уменьшался к концу лечения.

Снижение сократительной способности миокарда выражалось клинически в появлении или усилении одышки при выполнении обычной физической нагрузки, например, при утренней уборке постели, у 58% больных, получавших изобарин. При фазовом анализе структуры систолы левого желудочка методом поликардиографии выявлялся фазовый синдром гиподинамики миокарда, тогда как до начала лечения у всех исследованных фазовые сдвиги укладывались в синдром высоко-

го диастолического давления. Снижение сократительной способности миокарда, вероятно, можно объяснить снижением концентрации катехоламинов в миокарде (R. Coessens с соавт.), что приводило к уменьшению потребности сердечной мышцы в кислороде и снижению метаболизма (Б. М. Голиков, А. А. Ступницкий с соавт.).

Экспериментальные данные Г. М. Бутенко показывают, что при десимпатизации сердца наступает снижение резервных возможностей и падение тонуса миокарда. Это дало возможность автору считать, что механизм гомеометрической компенсации сердца в значительной мере контролируется именно симпатическим отделом вегетативной нервной системы. Последняя в силу особенностей механизма действия изобарина оказывается заблокированной, т. е. можно говорить в известной мере о химической десимпатизации сердца.

Предпринятая нами попытка коррекции сократительной способности миокарда коргликоном показала, что на фоне действия изобарина кардиотонический эффект этого сердечного гликозида ослабевает (Б. М. Голиков). Аналогичные данные получены в эксперименте В. В. Гацурой (1968).

Назначение кокарбоксилазы (100—150 мг в сутки) и метионина (до 3 граммов в сутки) приводило к положительной перестройке фазовой структуры систолы левого желудочка. Применение изобарина в сочетании с резерпином (28 больным) или гипотиазидом (14 больным) к существенным фазовым сдвигам не приводило, но усиливало гипотензивный эффект, что давало возможность назначать изобарин в меньшей дозе.

В группу ортостатических явлений, наблюдавшихся у 45% больных, лечившихся изобарином, и у 26,5% при применении паргиллина включались головокружение, потемнение в глазах, пошатывание при ходьбе. В значительной мере коррекция указанных нежелательных эффектов достигалась назначением изобарина в комбинации с резерпином или гипотиазидом. Вероятно, известную роль может сыграть ограничение двигательной активности: рекомендации избегать резких движений и переходов в ортостатическое положение.

При применении изобарина у 42% мужчин при направленном опросе была выявлена аспермия, сопровождавшаяся снижением потенции и libido. Реже это осложнение возникало при лечении гемитоном (9,2%) и паргилином (4,4%). Р. Gömöri, A. Kaldor (1969) это осложнение выявили лишь у 4—8% мужчин, получавших санотензин (аналог изобарина). Аспермия у подавляющего числа больных исчезла через 9—17 дней (в единичных случаях через 45—58 дней) после отмены препарата, однако, у 7 больных потенция оставалась сниженной в течение 2 лет после прекращения лечения.

К числу частых нежелательных эффектов относится диарея, причиной которой принято считать относительное преобладание парасимпатического отдела (Н. А. Ратнер с соавт.). Диарея появлялась на 5—8 день лечения, причем жидкий стул был 5—9 раз в сутки (у одной больной 28 раз в сутки). Как правило, коррекция этого нежелательного эффекта достигалась назначением атропина или белладонны внутрь или снижением дозы гипотензивного средства.

Менее часто выявлялись другие нежелательные эффекты: набухание слизистых верхних дыхательных путей, утомляемость (изобарин, раувакан), тошнота (ловерат, паргилин, изобарин), сухость во рту (гемитон, изобарин), боли в эпигастриальной области (изобарин, раувакан, ловерат), изжога (раувакан, гемитон, изобарин). У 2 пациентов при назначении паргилина возникла рвота. При диспептических расстройствах и гастралгии эффективным оказалось назначение атропина в каплях.

Пристального внимания заслуживает факт появления или усиления болей в области сердца при лечении изобарином (3,9%) и особенно гемитоном (10,4%). Дать удовлетворительное объяснение этому в настоящее время не представляется возможным из-за противоречивости данных литературы. Тем не менее определенную роль может играть индивидуальная чувствительность к препарату, возможное уменьшение минутного объема сердца, особенно при резко выраженной брадикардии (например, при лечении изобарином), а также вероятное воздействие, в частности, изобарина на интенсивность обменных процессов в миокарде. Во всех случаях кардиалгии требовали отмены препарата, их вызывающего. Обращал на себя внимание факт появления психических нарушений у 4 больных, лечившихся рауваканом. У этих пациентов отмечалось тревожное состояние, страхи, возбуждение, двигательное беспокойство. Однако нарушения психики были кратковременными и устранялись назначением транквилизаторов с отменой раувакана.

Особый интерес представляет четырехлетнее наблюдение за 41 больным, непрерывно получавшим изобарин в дозе 37,5—50 мг в сутки (Б. М. Голиков). В этой группе наблюдались все основные нежелательные эффекты, присущие изобарину. Больных на протяжении всего времени лечения беспокоила общая слабость, хотя степень ее выраженности несколько уменьшилась на 3—4 году лечения. Фазовая структура систолы левого желудочка оставалась нарушенной (синдром гиподинамии) в течение всех 4 лет. В первые 10 месяцев больных особенно беспокоила одышка, у 12 больных к вечеру появлялись или усиливались отеки на ногах, что вынуждало пе-

риодически назначать гипотиазид или верошпирон. Однако на 3—4 году лечения степень выраженности одышки заметно уменьшилась, отеки на ногах появлялись лишь эпизодически и назначение мочегонных средств уже не было настоящей необходимостью. Больные периодически под клинико-инструментальным контролем получали изоланид, кокарбоксилазу и метионин, что хотя и не приводило к полной нормализации фазовой структуры систолы, но способствовало ее стабилизации.

При длительном лечении отмечено увеличение частоты таких нежелательных эффектов, как изжога (у 21 больного), гастралгии (у 26), диарея (у 24), сухость во рту (у 32), для снятия которых применялись атропин и белладонна. Все же у 2 больных лечение изобарином 6 раз за период наблюдения приходилось прерывать на 7—12 дней, что всегда приводило к значительному улучшению субъективного статуса.

Таким образом, при лечении артериальной гипертензии указанными гипотензивными средствами практически у всех больных выявляются побочные действия, степень выраженности и частота которых, вероятно, прямо пропорциональны клиническому эффекту. Изобарин по общему признанию является наиболее эффективным гипотензивным средством, но вместе с тем он дает и максимальное количество нередко серьезных нежелательных эффектов. Среди побочных явлений наиболее серьезными, вероятно, следует считать снижение сократительной способности миокарда, ортостатические колебания артериального давления, аспермию, гастралгии, диспептические расстройства. Вместе с тем характер нежелательных эффектов сравнительно редко служил категорическим препятствием к лечению, а некоторые нежелательные эффекты в значительной мере устранялись назначением комплекса гипотензивных препаратов, что давало возможность уменьшить дозу каждого инградента. Все это в ряде случаев делает возможным применение дозы изобарина для длительного лечения в амбулаторных условиях. Полученные данные еще раз подчеркивают настоятельную необходимость максимальной индивидуализации лечения, тщательного клинико-инструментального и лабораторного контроля, знания особенностей больного и назначаемого ему лекарственного препарата, гибкого тактического подхода к терапии.

ЗАВИСИМОСТЬ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ю. С. ГАЙДУК, В. И. ЛАВРИК

Современная фармакотерапия гипертонической болезни достигла значительных успехов. В настоящее время наряду с такими широко распространенными гипотензивными средствами, как препараты раувольфии, ганглиоблокаторы и мочегонные все шире используются синтетические симпатолитики — производные гуанитидина (изобарин, исмелин, санотензин, октатензин). В основе действия симпатолитиков лежит снижение запасов катехоламинов, в результате чего блокируется симпатическая иннервация, что приводит к снижению артериального давления. Препараты этой группы устраняют эффект возбуждения симпатических нервов, вызывая химическую симпатэктомию.

Вместе с тем при лечении гипертонической болезни указанными препаратами возникает ряд побочных явлений (И. В. Козлов, 1967; О. Н. Arnold, К. Kaiser, 1960; К. Н. Замыслова, 1962; И. Лелек, 1965; И. Барат, 1966; С. М. Вишичук, 1970 и др.), из-за которых широкое применение их затруднено, особенно в амбулаторных условиях. Так, И. В. Козлов отмечала у 37 из 53 больных гипертонической болезнью, леченных октатензином, такие побочные явления, как ортостатическая гипотония, коллапс, головокружение, боли в сердце, адинамия, отеки. Некоторые авторы наблюдали даже динамическое нарушение мозгового кровообращения (Г. А. Спивак, 1964).

Отсутствие определенных клинических критериев, учет которых давал бы возможность предвидеть возникновение по-

бчных явлений
этих эффектив
лезни. Учитывая
зисимость ме
бчных явлений
бенностями те
показаний к
ратов.

Под нашим
тонической бо
55 лет. Мужчин
преимуществен
лезни. Больные
кружения, тяж
В неврологиче
ные рефлексы
ностях.

У 78 больных
лялся диэнцефа
его характеризо
возрастающих
стей, дополните
общей слабости
менно-эндокрин
ниями жирового
не жидкости в
Олдрича, менст
больных гиперт
составляла карт
ловой недостат
проваливания,
зе Ромберга) от

Лечение про
дом (23) и их к
8 больных не
ром, у 26 — во
синдрома и у
изобарином нач
в сутки), постеп
ческого эффекта
ный эффект нас
у 37 из 40). У з
ессе лечения и
ния. Среди п
14 больных и
ардия (7), ор

бочных явлений, ведет к некоторому ограничению применения этих эффективных средств для лечения гипертонической болезни. Учитывая вышеизложенное, мы пытались выяснить зависимость между частотой и характером возникновения побочных явлений в процессе лечения и неврологическими особенностями течения гипертонической болезни для уточнения показаний к назначению некоторых гипотензивных препаратов.

Под нашим наблюдением находилось 98 больных гипертонической болезнью со второй стадией в возрасте от 36 до 55 лет. Мужчин было 26, женщин — 72. Все больные страдали преимущественно церебральной формой гипертонической болезни. Больные часто жаловались на головные боли, головокружения, тяжесть в голове, раздражительность, плохой сон. В неврологическом статусе часто отмечались субкортикальные рефлексы и патологические рефлексы на верхних конечностях.

У 78 больных гипертонической болезнью клинически выявлялся диэнцефальный синдром. Вегетативно-сосудистая форма его характеризовалась наличием вегетативных кризов, сопровождающихся сердцебиением, ознобом, онемением конечностей, дополнительным повышением артериального давления, общей слабостью, обильным и частым мочеиспусканием. Обменно-эндокринная форма проявлялась стабильными изменениями жирового обмена (ожирение), склонностью к задержке жидкости в организме, выявляемая пробой Мак Клюра-Олдрича, менструальными расстройствами, гирсутизмом. У 20 больных гипертонической болезнью неврологическая клиника составляла картину невротического синдрома. Признаки стволовой недостаточности (головокружение, нистагм, ощущение проваливания, онемение лица, диплопия, неустойчивость в позе Ромберга) отмечались у 22 больных.

Лечение проводилось изобарином (40 больных), гипотиазидом (23) и их комбинацией (35). Среди леченных изобарином у 8 больных неврологически выявлялся невротический синдром, у 26 — вегетативно-сосудистая форма диэнцефального синдрома и у 6 — обменноэндокринная форма его. Лечение изобарином начинали с назначения небольших доз (12,5 мг в сутки), постепенно повышая дозу до достижения терапевтического эффекта (обычно 50—62,5 мг в сутки). Гипотензивный эффект наступал у подавляющего большинства больных (у 37 из 40). У значительной части больных (у 22 из 40) в процессе лечения изобарином возникали различные побочные явления. Среди них наиболее часто встречались общая слабость (14 больных) и ортостатическая гипотония (II), реже — брадикардия (7), ортостатический коллапс (1), набухание слизистой

носа (2), диарея (1 больной). Чаще всего побочные явления наблюдались у больных гипертонической болезнью с диэнцефальным синдромом (20), реже — у больных с невротическим синдромом (2). Наименее эффективным (у 3 из 6) изобарин был у больных гипертонией с обменно-эндокринной формой диэнцефальных расстройств. У таких больных для достижения терапевтического эффекта приходилось дополнительно применять гипотиазид, так как повышение дозы изобарина вызывало усиление побочных явлений без достаточного снижения артериального давления. Это, очевидно, объясняется склонностью к задержке жидкости у таких больных, которая усиливается в результате приема изобарина (Е. В. Эрина, 1966).

У больных с вегетативно-сосудистой формой диэнцефальных нарушений в целом изобарин оказался эффективным, а имевшие место побочные явления в начале лечения быстро исчезали или уменьшались при снижении дозы препарата. Наши наблюдения показали, что у данной категории больных частоту и выраженность побочных явлений можно значительно уменьшить постепенным повышением дозы изобарина.

Наиболее опасным осложнением при лечении изобарином является ортостатический коллапс. Дополнительный анализ возникновения его показал, что он, как и ортостатическая гипотония, возникает у больных с признаками стволовой недостаточности, особенно на фоне церебрального атеросклероза. Это, очевидно, связано с поражением ретикулярной формации ствола мозга и снижением ее тонических влияний на сосуды.

Лечение гипотиазидом проведено у 23 больных. Среди них невротический синдром определялся у 6 больных, обменно-эндокринная форма диэнцефального синдрома — у 7 и вегетативно-сосудистая форма его — у 10. Гипотиазид назначался по 50 мг однократно или 2 раза в день. Одновременно больные получали соли калия (2—3 г в сутки). Гипотензивный эффект наблюдался у большинства больных (у 15 из 23). Наряду с этим у значительной части больных (у 10 из 23) возникли различные побочные явления: тахикардия (6), общая слабость (6), головокружение (3), парестезии, дрожание в конечностях (2). Указанные нарушения возникали преимущественно у больных с вегетативно-сосудистой формой диэнцефальных нарушений (у 8 из 10), реже с обменно-эндокринным (у 1 из 7) и невротическим синдромом (у 1 из 6). Следовательно, гипотиазид наиболее целесообразно назначить больным двух последних групп и особенно при наличии обменно-эндокринных нарушений, где имеется отчетливая тенденция к задержке жидкости в организме. Значительная частота побочных явлений у больных с вегетативно-сосудистой формой диэнцефальных нарушений, по-видимому, объясняется повышенной чувстви-

тельностью их к различным воздействиям вообще и химическим в частности.

Из изложенного явствует, что как изобарин, так и гипотиазид вызывает у значительного числа больных гипертонической болезнью ряд побочных явлений, особенно при наличии у них стволовых и диэнцефальных расстройств. Поэтому в настоящее время при лечении гипертонической болезни целесообразно шире использовать комбинированное лечение. Это позволяет снизить, с одной стороны, дозу каждого из составленных инградиентов и тем самым уменьшить частоту и выраженность побочных явлений и, с другой стороны, воздействовать на разные звенья патогенетических механизмов заболевания. Мы применяли комбинацию изобарина в суточной дозе 25—50 мг и гипотиазида — 25—50 мг 35 больным. Среди них вегетативнососудистая форма диэнцефальных нарушений имела место у 20, обменно-эндокринная — у 9, невротический синдром — у 6 больных.

Терапевтическая эффективность комбинированного лечения изобарином с гипотиазидом была наиболее выражена. У всех больных наступило субъективное улучшение и значительное снижение артериального давления при быстро проходящих и незначительно выраженных побочных явлениях (у 13 из 35 больных), среди которых отмечалась общая слабость (8), тахикардия (4), ортостатическая гипотония (6). Указанные явления преимущественно отмечались у больных с диэнцефальными нарушениями.

Таким образом, побочные явления, возникающие у больных гипертонической болезнью в процессе лечения, обусловлены не только фармакологическими свойствами применяемых препаратов, но и характером и уровнем поражения нервной системы. Учет неврологических изменений дает возможность рекомендовать в определенной мере более адекватную терапию больным гипертонической болезнью.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ РЯДА СОВРЕМЕННЫХ БРОНХОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ИЗ ГРУППЫ БЕТА-СТИМУЛЯТОРОВ

В. А. КРОЛ, Н. А. АДЫЛОВА

В последние годы в терапии обструктивных заболеваний легких появляются новые бронхолитические средства, имеющие различные механизмы действия. Основное место занимают симпатомиметики, среди которых наиболее эффективным является адреналин. Однако, ввиду наличия у адреналина резких побочных проявлений, обусловленных стимуляцией как бета-рецепторов, так и альфа-рецепторов, в настоящее время он вытесняется средствами, обладающими преимущественным воздействием на β_2 -рецепторы бронхиальной мускулатуры. К ним относятся: алупент, беротек, бриканил, ипратрол, вентолин и др.

В зарубежной и отечественной литературе имеется ряд сообщений о высокой клинической эффективности этих препаратов (A. Bengt et al., 1970; W. Ulmer, 1969; A. Engelhardt, 1961; B. Freedman, 1971; R. Wettengel et al., 1969).

Алупент (орципреналин) — изомер изопреналина. В отличие от последнего, с равной силой воздействующего на миокард и гладкую мускулатуру бронхов, алупент обладает в 7 раз меньшей активностью в отношении мышцы сердца (R. Zidek, 1972).

Новые β -стимуляторы, несмотря на избирательное бронхолитическое действие, все же не лишены ряда побочных проявлений, характерных для симпатомиметиков. Так, алупент может вызывать изменение систолического и диастолического давления, минутного объема крови, периферического сопротивления сосудов, тахикардию, тремор, головную боль.

Синтезированный в 1961 году беротек является полимером алулпента. По сообщениям ряда авторов (J. Bakran et al., 1972; A. Olinsky, J. Woltsdorf, 1972; O. Prinkmann, 1972), он обладает преимущественным воздействием на β_2 -адренорецепторы мускулатуры бронхов. Препарат обладает хорошей клинической эффективностью. Побочные проявления (тахикардия, тремор, головная боль, головокружение) проявляются обычно только при вдыхании максимальных доз (J. Meier, 1972).

Изучение изменений функции сердечно-сосудистой системы и системы легочной артерии при интракардиальном способе введения показали, то беротек вызывает повышение минутного объема сердца и снижает давление в легочной артерии при любом способе введения. Однако частота сердечных сокращений повышается только при парентеральном способе введения (F. Massen, H. Buytendijk, 1972).

Увеличение дозы беротека не повышает бронхолитического эффекта, но приводит к нежелательным побочным проявлениям, обусловленным чрезмерной стимуляцией адренергических рецепторов сердца (J. Meier, 1972).

Бриканил (тербуталин сульфат) — производное резорцинола. По выраженности бронхолитического эффекта примерно в 2 раза превосходит алулпент. Ряд авторов отмечают избирательное воздействие бриканила на β_2 -адренергические рецепторы бронхиальной мускулатуры (H. Castagneto, 1972).

Однако R. Burnell, G. Maxwell (1972) считают, что тербуталин стимулирует также и β_1 -адренергические рецепторы сердечной мышцы. При изучении влияния препарата на сердечно-сосудистую систему оказалось, что при внутривенном введении препарат вызывает снижение сосудистого сопротивления коронарных артерий, учащает число сердечных сокращений, снижает диастолическое давление в левом и правом желудочках, увеличивает минутный объем сердца при неизменном ударном объеме. В. Freedmann (1971) при изучении побочных действий тербуталина отмечал преходящую глюкозурию и тремор конечностей.

В настоящей работе приведены результаты применения беротека и бриканила больным с обструктивными заболеваниями легких. Всего обследовано 114 больных с обструктивными заболеваниями легких, сопровождающимися приступами удушья. У 64 больных применялся беротек, у 50 больных — бриканил. У подавляющего большинства исследуемых отмечалась бронхиальная астма инфекционно-аллергического генеза, у остальных — приступы удушья протекали на фоне хронической пневмонии и хронического бронхита.

Препараты применялись в большинстве случаев в виде ингаляций, а также в виде инъекций и таблеток.

При применении беротека и бриканила отмечена высокая клиническая эффективность обоих препаратов, заключающаяся в купировании приступов удушья у большинства больных (86 человек из 114). В то же время у ряда больных (20 человек) наблюдались побочные проявления: сердцебиение, тремор конечностей, головная боль и др. Необходимо отметить, что возникновение их было более частым при внутривенном или внутримышечном введении препаратов.

Таким образом, бриканил и беротек, также как и другие стимуляторы β -адренергических рецепторов (астмопент, алуцент, новодрин), могут вызывать побочные реакции, наиболее выраженные при применении в виде инъекций и в таблетках. Наилучший клинический эффект и наименьшие побочные проявления беротек и бриканил оказывают при ингаляционном способе применения.

ПОБОЧНОЕ Д

И. И. СИВКОВ

В настоящей
группы препара
репторы (бета
в литературе
Побочное дейст
следующие вид
логическим де
ческие реакции
ложнений, возн
блокаторами
(Stephen, 1966;
berg et al., 1972)

Мы изучили
действия бета-
больных, по
дечно-сосудист
ры применяли
дечного ритма
получали п
корально и па
В таблице 1
еваемых бета
как видно из та
акологическим
ддерала, бе
ивым среди ра

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕТА-АДРЕНОСТИМУЛЯТОРОВ И БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

*И. И. СИВКОВ, С. Б. ЗИСЕЛЬМАН, А. Н. ЦОЙ, А. Д. МАМЕДОВА,
М. А. РУДАКОВ, В. Г. БОРИСОВ*

В настоящее время в связи с широким применением новой группы препаратов, действующих через адренергические рецепторы (бета-адреностимуляторы и бета-адреноблокаторы), в литературе появились сообщения их о побочном действии. Побочное действие этих средств условно можно разделить на следующие виды: побочные реакции, связанные с их фармакологическим действием, общетоксическое действие, аллергические реакции. Данные большинства авторов о количестве осложнений, возникающих при лечении больных стимуляторами и блокаторами бета-адренорецепторов, весьма разноречивы (Stephen, 1966; Hillestad, 1969; Gibson, Souton, 1969; Gyntelberg et al., 1972; Conolly et al., 1972; Engelhart, 1970).

Мы изучили характер и особенности проявления побочного действия бета-адреностимуляторов бета-адреноблокаторов у 262 больных, получавших эти препараты при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Из них бета-адреноблокаторы применяли 186 больным с различными нарушениями сердечного ритма и при стенокардии напряжения и покоя. Больные получали пидерал или обзидан, тразикор, вискен и аптин перорально и парентерально в средне-терапевтических дозах.

В таблице 1 представлены данные об эффективности применяемых бета-адреноблокаторов и их побочном действии. Как видно из таблицы, побочное действие, связанное с их фармакологическим действием, наиболее часто отмечалось при давлении пидерала, бета-блокаторе, который оказался более эффективным среди разбираемой группы препаратов.

Таблица 1

Таблица эффективности и побочного действия применяемых бета-адреноблокаторов

Препарат	Количество больных	Эффективность, в %	Побочный эффект	
			фармакологический, в %	общетоксический, в %
Индерал	34	72,3	14,7	35
Тразикор	76	69,5	9,2	21
Вискен	40	69	5	15
Аптин	36	61,5	2,8	19,4

Таблица 2

Побочные явления у больных, получавших бета-адреноблокаторы

Осложнения	Препараты			
	Индерал	Тразикор	Вискен	Аптин
Чувство жара	—	1	1	—
Боли в области сердца	2	2	1	2
Сердцебиение	1	2	—	2
Головная боль	2	2	—	1
Гипотония	2	3	1	—
Тошнота	1	3	1	—
Диспепсия	—	1	—	—
Снижение слуха	—	1	—	—
Головокружение	2	2	1	1
Боли в животе	1	1	1	—
Общая слабость	3	—	1	1
Онемение пальцев рук	—	1	—	—
Сердечная недостаточность	2	3	1	—
Бронхоспазм	1	1	—	1

В таблице 2 представлены основные побочные действия указанных бета-адреноблокаторов.

Полученные нами данные совпадают с данными ряда авторов, которые также указывают на возможность таких побоч-

ных явлений, как сердечная недостаточность, гипотония, брадикардия, желудочно-кишечные расстройства, общетоксические реакции. В то же время, по данным Lemberg и соавторов (1970), применение пропранолола внутривенно 34 больным с острым инфарктом миокарда, осложненного аритмиями, ни у одного из больных не усиливало явлений сердечной недостаточности, и заметного снижения артериального давления после введения препарата не отмечалось. Возникает вопрос, когда наиболее часто можно ожидать возникновения побочных явлений, связанных с их фармакологическим действием. Для выяснения этого нами была изучена динамика сократительной функции миокарда, артериального давления и бронхиальной проходимости при лечении бета-адреноблокаторами у двух групп больных с исходными неизмененными показателями и исходными измененными показателями. Для оценки влияния бета-адреноблокаторов на сократительную функцию миокарда был применен фазовый анализ систолы желудочков сердца.

Курсовое лечение больных различными бета-блокаторами (от 14 до 35 дней) не привело к значительным изменениям фазовой структуры систолы желудочков, хотя общая тенденция к отрицательному инотропному эффекту имела место. В группе больных с исходными сниженными показателями сократительной функции миокарда применение бета-адреноблокаторов в среднетерапевтических дозах вызывало достоверное отрицательное инотропное действие. Можно думать о трех возможных механизмах сердечной недостаточности при блокаде бета-адренорецепторов. Применение этих препаратов уменьшает частоту сердечных сокращений у больных со сниженным ударным объемом, а у больных с недостаточностью клапанного аппарата может увеличиваться регургитация. Возможно, применение бета-блокаторов способствует развитию сердечной недостаточности у больных, вследствие того, что компенсация зависит у них от положительного инотропного действия симпатической стимуляции.

У больных с явлениями бронхиальной астмы в анамнезе или при наличии нерезкого бронхоспазма в момент приема бета-блокаторов отмечалось достоверное ухудшение бронхиальной проходимости. В то же время у больных с исходными неизмененными показателями функции аппарата внешнего дыхания прием бета-адреноблокаторов не вызывал ухудшения бронхиальной проходимости.

Гипотония в основном наблюдалась у группы больных с исходными сниженными показателями сократительной функции миокарда, а также в случаях, когда у больных отмечалась лабильность показателей артериального давления, так как инъекции бета-блокаторов проводились быстро.

Нами выявлены парадоксальные реакции при назначении больным бета-адреноблокаторов, о которых в литературе имеются единичные сообщения. Так, в 5 случаях после оральной дозы индерала, тразикора и аптина было отмечено появление тахикардии, которая исчезла после 3-дневного приема препаратов. У 7 больных отмечалось усиление болей в области сердца на фоне приема бета-блокаторов. При внутривенном введении тразикора в 2 случаях и в одном случае при введении вискена было отмечено кратковременное повышение артериального давления.

Таким образом, с целью профилактики побочного действия бета-адреноблокаторов больным с исходными данными, указывающими на возможность возникновения гиподинамии по данным фазового анализа систолы желудочков, а также больным с клиническими данными начального проявления сердечной недостаточности необходимо назначение сердечных гликозидов. Отрицательный инотропный эффект бета-адреноблокаторов устраняется также сочетанным применением этих препаратов с нитратами. Назначение атропина может предотвратить развитие у больных брадикардии, а также в некоторых случаях падение артериального давления. Внутривенное введение бета-адреноблокаторов должно проводиться медленно, в течение пяти минут.

Основные побочные действия при применении бета-адреностимуляторов связаны с их фармакологическим действием и проявляются тахикардией, экстрасистолью и повышением артериального давления, преимущественно за счет систолического (Gattiker, Rothlin, 1971; Daly et al., 1971). Возможно также появление тремора мышц, а также болей в области сердца, что объясняется повышением метаболических потребностей и усилением обмена веществ в сердечной мышце, что в свою очередь приводит к увеличению скорости поглощения кислорода и гипоксии миокарда у больных с сердечной недостаточностью (Atkinson, Raud, 1972).

Нами было изучено побочное действие бета-адреностимуляторов у 76 больных, получавших изупрел, алупент и требуталин в связи с сердечной недостаточностью, кардиогенным шоком и при нарушениях атриовентрикулярной проводимости. Больные получали препараты перорально в среднетерапевтических дозах.

Необходимо отметить, что при внутривенном введении изупрела в дозе 0,001—0,006 мг/мин, наиболее частым побочным явлением, связанным с основным фармакологическим действием препарата, была экстрасистолия (периодами, по типу бигеминии или тригеминии), которая исчезала при снижении дозы препарата и скорости его введения, а в некоторых случаях

только после
случаев были
да, а также р
риального да
При курс
тербуталина с
но грудной кл
риального дав
вились в перву
лена парадокс
лента у двух
бронхоспазма,
филина. Таким
муляторов и б
никновению по
их фармакологи
адреностимулят
чаются у больн
вой системы, а
больных с явлен
чаях диапазон
связи с этим не
субтерапевтичес
клинического со
исследования. П
димо снижать до

только после введения внутривенно лидокаина. В единичных случаях были отмечены боли в области сердца, головные боли, а также регистрировалось повышение систолического артериального давления на 10—30 мм. рт. ст.

При курсовом оральном назначении больным алулента и тербуталина отмечались подергивания мышц преимущественно грудной клетки, учащенное сердцебиение, повышение артериального давления. Эти явления в большинстве случаев развились в первую неделю приема препаратов. Нами была выявлена парадоксальная реакция при внутривенном введении алулента у двух больных, у которых возник типичный приступ бронхоспазма, купированный внутривенным введением эуфилина. Таким образом, назначение больным бета-адреностимуляторов и бета-адреноблокаторов может приводить к возникновению побочных явлений, связанных главным образом с их фармакологическим действием. В случае применения бета-адреностимуляторов наиболее часто побочные явления встречаются у больных с повышенным тонусом симпато-адреналовой системы, а при применении бета-адреноблокаторов — у больных с явлениями сердечной недостаточности. В этих случаях диапазон терапевтических и токсических доз близок. В связи с этим необходимо назначение указанных препаратов в субтерапевтических дозах и проведение лечения под контролем клинического состояния больного и функциональных методов исследования. При возникновении побочного действия необходимо снижать дозу или отменять препарат.

КРОВОТЕЧЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПРИМЕНЕНИЕМ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

З. Д. ФЕДОРОВА, Ю. Н. ПОЛЯЦКАЯ, А. Г. ЧУСЛОВ, З. М. ТУМАНСКАЯ,
А. З. ХАНИН

Некоторые лекарственные средства помимо специфического воздействия на патологический процесс могут обладать побочным эффектом и, в частности, отрицательно влиять на процесс гемокоагуляции. При этом играет роль не только доза и длительность действия фармакологического препарата, но и сочетания различных лекарств, которые могут действовать на систему свертывания крови.

Целью настоящего сообщения является характеристика побочных проявлений некоторых лекарственных препаратов, которые, влияя на систему гемокоагуляции, явились причиной развития тяжелых геморрагических проявлений у больных.

Под наблюдением реанимационно-гематологической бригады Ленинградской скорой медицинской помощи с 1968 г. по 1971 г. находилось 980 больных с островозникшими кровотечениями. У 98 больных, что составило 10% от всего количества случаев, причиной кровотечения явилась неадекватная лекарственная терапия.

Наибольшее количество осложнений наблюдалось нами при применении стероидных гормонов, антикоагулянтов, сульфаниламидов, антибиотиков, анальгетиков. Это совпадает с имеющимися данными литературы.

При анализе всех случаев можно было выделить три группы больных. Первая группа — 49 больных, у которых причиной кровотечения явилась передозировка антикоагулянтов, в отдельных случаях сочетающихся с аспирином, сульфанилами-

дами и антибиотиками. Вторая группа — 27 больных, у которых кровотечение возникло в результате длительного приема гормональных препаратов. Третья группа — 22 больных с кровотечениями, возникшими в результате терапии антибиотиками, сульфаниламидами, производными пиразолона, а также их сочетаниями.

Все больные, к которым выезжала бригада, находились в тяжелом состоянии в результате присоединившегося к основному заболеванию массивного кровотечения. Помимо учета клинических данных бригадой проводилось исследование у больных системы свертывания крови по экспресс-методам и 14 тестам коагулограммы (подсчет количества форменных элементов, определение гемоглобина, степени кровопотери и др.): У ряда больных исследования проводились в динамике (2—4 раза) с целью контроля эффективности проводимой терапии.

При анализе историй болезни первой группы установлено, что у 37 больных кровотечение возникло в результате лечения одними антикоагулянтами, из них у 27 больных — после приема антикоагулянтов непрямого действия (дикумарин, неодикумарин, фенилин), у 2 больных — после введения гепарина, у 8 больных — в результате сочетанного применения гепарина и антикоагулянтов непрямого действия.

По локализации кровотечения распределялись следующим образом: гематурия — 18 больных, кровотечения из послеоперационной раны — 13 больных, желудочно-кишечные кровотечения — 6 больных. Показанием к назначению антикоагулянтов были: острый инфаркт миокарда — 7 больных, операции на сердце — 4, операции на периферических сосудах — 6, инфаркт-пневмония — 2, тромбофлебит нижних конечностей — 5. 13 больным антикоагулянты были назначены только в связи с высокой активностью протромбина (100—120%) и без каких-либо клинических проявлений тромбозов, тромбофлебитов и др.

У 12 больных первой группы кровотечение возникло в процессе лечения антикоагулянтами в сочетании с сульфаниламидами, аспирином, антибиотиками. Эти препараты назначались в связи с наличием таких тяжелых заболеваний, как инфаркт-пневмония, сепсис, хроническая пневмония и др. Кровотечения у этой группы больных протекали наиболее тяжело и наблюдались из желудочно-кишечного тракта у 5 больных, макрогематурия — у 4 больных и у 3 больных — носовые кровотечения.

При анализе причин, обусловивших осложнение, было установлено, что при назначении препаратов не учитывалось общее состояние больных, индивидуальная чувствительность к антикоагулянтам, период полураспада препарата, возраст больных, не проводился лабораторный контроль активности

факторов свертывания до лечения и в процессе лечения, не учитывалось действие антибиотиков и других препаратов на систему гемостаза.

В качестве примера приведем историю болезни больной М., 55 лет, которая амбулаторно наблюдалась по поводу тромбоза правой нижней конечности и в течение нескольких дней получала дикумарин по обычной схеме (300 мг в день) без лабораторного контроля. Через пять дней появилась гематурия, в связи с чем дикумарин был отменен. Два дня спустя у больной появились боли внизу живота, анурия, что послужило поводом к срочной госпитализации. При исследовании коагулограммы отмечено значительное укорочение времени свертывания крови, снижение активности всех факторов протромбинового комплекса до 30—40%. На основании проведенных исследований и данных коагулограммы был поставлен диагноз: тампонада мочевого пузыря сгустками крови. Причиной этого осложнения была передозировка дикумарина и последующая его внезапная отмена. Больной была проведена терапия, направленная на форсированный диурез с помощью манитола. При этом выделилось 500 мл мочи с большим количеством сгустков крови. В дальнейшем поддерживающая терапия осмодиуретиками привела к нормализации диуреза.

Геморрагические проявления у этой группы больных объясняются неадекватным назначением антикоагулянтов непрямого действия, которые, как известно, подавляют синтез факторов протромбинового комплекса и обладают антивитамином — К-активностью. Некоторые из них (дикумарин) кумулируются в печени, способствуя тем самым длительному действию и возникновению осложнений.

Неблагоприятным является сочетание антикоагулянтов непрямого действия с салицилатами и производными пиразолона. Эти препараты нарушают всасывание витамина К из кишечника, снижают агрегационную активность тромбоцитов и тем самым оказывают гипокоагуляционный эффект, что, в свою очередь, способствует более усиленному действию антикоагулянтов.

Антибиотики также способствуют изменению кишечной флоры, нарушая всасывание витамина К, снижают в организме содержание аскорбиновой кислоты, что повышает проницаемость сосудистой стенки и чувствительность организма к антикоагулянтам и, в частности, к гепарину, который воздействует на все фазы процесса свертывания крови.

Нами отмечены кровотечения при внутримышечном введении гепарина. Это можно объяснить тем, что гепарин обладает огромной способностью к комплексообразованию в организме. Однако эти связи не отличаются прочностью и весьма лабиль-

ны. С этой точки зрения соединение гепарин + антибиотик, гепарин + гиалуронидаза и др. рассматриваются как его депонирование с последующим высвобождением. Толчком к более быстрому высвобождению гепарина будет назначение другого антикоагулянта, аспирина, антибиотика, что и способствует возникновению кровоточивости.

Вторая группа больных получала длительное лечение гормонами (от 3 недель до нескольких лет). Препараты применялись у больных, страдающих ревматизмом, нефритом, инфекционным полиартритом и различными системными заболеваниями крови. Кровотечения у больных чаще всего возникали из желудочно-кишечного тракта и, как показали исследования, подтвержденные в отдельных случаях на операционном столе, причиной их были острые язвы желудка.

В качестве примера может служить следующее наблюдение. Больной Ш., 61 года, находился в стационаре с диагнозом перелом шейки бедра, миеломная болезнь. В течение двух месяцев в комплексном лечении получал преднизолон по схеме. Внезапно появилась кровавая рвота, дегтеобразный жидкий стул. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, несмотря на интенсивно применяемую гемостатическую терапию. Артериальное давление снизилось до 90/60. По данным коагулограммы, наблюдалась выраженная гиперкоагуляция с незначительной активацией фибринолиза. Клиническое течение заболевания и данные лабораторного исследования позволили поставить диагноз — острая язва желудка. На операции диагноз подтвердился. Произведено ушивание двух язв большой кривизны. Послеоперационное течение гладкое.

Наши наблюдения подтверждают мнение многих исследователей о возможности таких осложнений при гормональной терапии. Особенно часто такие кровотечения могут возникать у больных с гипер- и анацидным гастритом. Длительное назначение гормональных препаратов приводит к значительному повышению секреции желудка, вазомоторным нарушениям, могущих быть причиной ишемии и трофических расстройств отдельных участков слизистой желудка.

Кровотечение у больных третьей группы мы связываем с длительным и бесконтрольным приемом антибиотиков, сульфаниламидов, производных пиразолона и их сочетаний. Эти препараты получали больные, страдающие туберкулезом, ревматизмом, хроническим токсиком. Кровотечения чаще наблюдались из желудочно-кишечного тракта и нередко сочетались с носовыми кровотечениями.

При исследовании коагулограммы отмечалось удлинение времени свертывания крови, снижение всех факторов протром-

бинового комплекса, усиление антикоагулянтной активности и резкое снижение ретракции кровяного сгустка.

Выше мы уже указывали на действие антибиотиков на флору кишечника и нарушение всасываемости витамина К. Кроме того не исключается поражение сосудистой стенки с развитием отека и воспалительной инфильтрации, приводящих к понижению коагуляционных свойств крови. Другие препараты также воздействуют на флору кишечника, но в значительно большей степени являются дезагрегантами, снижают тромбоцитопоз, что приводит к значительным нарушениям первичного гемостаза и длительным кровотечениям. Особенно выраженный гипокоагуляционный синдром с нарушением во всех фазах свертывания мы наблюдали у больных, получавших систематически аспирин, реопирин, элениум.

В заключение мы хотим отметить, что пути воздействия лекарственных веществ весьма многогранны, нередко изменяющиеся при сочетанном применении различных групп лекарств. При этом может возникнуть совершенно неожиданное и нежелательное их действие на различные системы организма. Поэтому от лечащих врачей сейчас требуется знание действия применяемых препаратов на систему свертывания крови, показаний и противопоказаний к назначению тех или иных лекарственных средств. Обязательным является и лабораторный контроль в процессе лечения.

К МЕХАНИКЕ
ЛЕКЦИИ
НА СВЕРТЫВАНИЕ

Б. И. КУЗНИК, В. Ф.
Г. Б. БУДАЖА
Л. Г. МОРОЗОВА, Г.

Различные ва
кое применение в
дечно-сосудистой
чени, почек и цен
болевания сопров
ями, а также ра
туальным изучен
состояние микро
ния крови и на фи
Нами изуч
как

Нами изучалось
как суживающих
так и расширяющих
на, полихлората,
сосуды, на свертыва-
же при блокаде х
норецепторов фен
Все используемые
или терапевтически
При этом б
тывания
ли

При этом были
тывания и рекаль
лизация протромб
ного гепарина, ф

К МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ ВАЗОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗ

*Б. И. КУЗНИК, В. Ф. РУСЯЕВ, В. П. МИЩЕНКО, В. В. БОЧКАРНИКОВ,
Г. Б. БУДАЖАБОН, В. Е. КУКСИНСКИЙ, Л. П. МАЛЕЖИК,
Л. Г. МОРОЗОВА, Г. И. МУЛЫНДИНА, Н. Н. ЦИБИКОВ, А. В. САВУШ-
КИН, И. Е. ШЕФТЕЛЬ*

Различные вазоактивные препараты находят самое широкое применение в клинической практике при поражениях сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени, почек и центральной нервной системы. Нередко эти заболевания сопровождаются тромбоэмболическими осложнениями, а также развитием кровотечений. Сказанное делает актуальным изучение действия вазоактивных препаратов на состояние микроциркуляторного гемостаза, процесс свертывания крови и на фибринолиз.

Нами изучалось влияние различных вазоактивных веществ, как суживающих (адреналина, норадреналина, питуитрина), так и расширяющих (ацетилхолина, гистамина, нитроглицерина, полинхлората, ацетилхолина, никотиновой кислоты, АДФ) на свертываемость крови в обычных условиях, а также при блокаде холинэргических структур атропином, α -адренорецепторов фентоламином и β -адренорецепторов индералом. Все используемые препараты применялись в физиологических или терапевтических концентрациях.

При этом были изучены следующие показатели: время свертывания и рекальцификации, толерантность к гепарину, утилизация протромбина, тромбиновое время и уровень свободного гепарина, фибринозная активность, лизис эуглобулинов,

агрегация и адгезивность кровяных пластинок. Кроме того, исследовалась реакция освобождения факторов свертывания крови из сосудистой стенки, тромбоцитов и эритроцитов. Одновременно изучались электрокинетические характеристики красных кровяных телец, а также импеданс и генерация трансмембранного и поверхностного потенциала сосудистой стенки. Полученные данные сопоставлялись с изменением свертываемости крови и фибринолиза, а затем высчитывался коэффициент корреляции.

Проведенные наблюдения показали, что сосудосуживающие вещества значительно сокращают время свертывания крови, повышают толерантность плазмы к гепарину, уменьшают время рекальцификации, увеличивают потребление протромбина, несколько снижают уровень свободного гепарина и стимулируют фибринолиз. Одновременно под влиянием адреналина значительно увеличивается адгезивность и наступает агрегация тромбоцитов. Под действием адреналина, норадреналина и питуитрина усиливается выброс тромбопластического фактора из эритроцитов, а также уменьшается поверхностный электрический заряд. Кроме того, указанные препараты вызывают освобождение факторов свертывания из тромбоцитов.

Все сосудосуживающие вещества усиливают выход тромбопластина, активатора и проактиватора плазминогена из интактных артерий, вен и эндотелия сердца. В отдельных случаях из сосудистой стенки выделяется небольшое количество естественных антикоагулянтов, что существенно не отражается на свертываемости крови.

Реакция освобождения факторов свертывания из сосудов сопровождается генерацией электрической активности, а также двухфазным изменением импеданса (первоначальным снижением и последующим повышением).

Следует заметить, что изучаемые вещества совершенно не оказывают влияния на коагуляцию и фибринолитическую активность лимфы. К аналогичным сдвигам свертывания крови и фибринолиза приводят также сосудорасширяющие лекарственные препараты. Вазодилататоры сокращают время свертывания крови и рекальцификации обычной и гепаринизированной плазмы, повышают тромбопластическую активность и усиливают фибринолиз. Однако при использовании различных препаратов эти эффекты проявляются не в одинаковой степени. Так, ацетилхолин и нитроглицерин оказывают на процесс гемокоагуляции сравнительно кратковременное действие, гистамин же влияет более продолжительное время. Все дилататоры значительнее, чем вазоконстрикторы, стимулируют фибринолиз. Следует отметить, что сосудорасширяющие вещества также увеличивают освобождение факторов свертывания из

форменных элементов, сосудистой стенки и сердца. Вместе с тем гистамин лишь в отдельных случаях вызывал относительно слабую агрегацию кровяных пластинок человека. Ацетилхолин, как правило, не влиял на склеивание тромбоцитов в конгломераты.

Следует особо подчеркнуть, что нитроглицерин в терапевтических дозах у больных атеросклерозом венечных артерий, осложненным стенокардией или инфарктом миокарда, на первой-третьей минуте усиливал свертывание крови, активировал фибринолиз и в большинстве случаев стимулировал агрегацию тромбоцитов при внесении в плазму АДФ и адреналина. Однако уже через 5 мин. свертываемость крови и фибринолитическая активность возвращались к исходным величинам, и в ряде случаев уменьшалась способность кровяных пластинок к агрегации. Все эти данные необходимо учитывать в клинической практике.

Вазодилататоры, как и вазоконстрикторы, вызывали изменения электрической активности и импеданса сосудистой стенки, а также электрокинетических свойств эритроцитов. Вместе с тем эти вещества совершенно не действовали на свертывающую фибринолитическую активность лимфы.

Мы особо хотим подчеркнуть, что наши опыты проведены не только на экспериментальных животных (собаках, кроликах, крысах, морских свинках). Полученные данные в большинстве своем нашли подтверждение в исследованиях на больных и здоровых людях (наблюдения с использованием адреналина, гистамина, нитроглицерина, никотиновой кислоты).

Полученные данные позволяют составить представление о механизме действия вазоактивных веществ на систему гемостаза. Как вазоконстрикторы, так и вазодилататоры способствуют освобождению факторов свертывания из сосудистой стенки, эндотелия сердца и форменных элементов, что является основной причиной развития гиперкоагуляции. Кроме того, эти соединения уменьшают электрокинетический потенциал клеток крови, что, по современным представлениям, приводит к агрегации форменных элементов.

Во всех наших экспериментах развитие гиперкоагулемии сопровождалось активацией фибринолиза. По нашему мнению эта защитная реакция является универсальной и способствует быстрому растворению фибриновых сгустков в случае их образования в сосудистом русле. Обнаруженный феномен обусловлен выделением активатора плазминогена, главным образом, из сосудистой стенки и работающего сердца и отчасти из форменных элементов.

Приведенные выше результаты свидетельствуют о наличии достаточно тесной взаимосвязи между реакцией освобождения

факторов свертывания из различных клеточных структур и их электрическими характеристиками. Поскольку возбуждение определяется процессами, происходящими на клеточных мембранах, интересно было проследить, какова связь этого явления с выбросом факторов свертывания крови.

Согласно современным представлениям, клеточная мембрана представляет собой бимолекулярный слой липидов, связанных с белками. В состав этих соединений входят фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилхолин, обладающие выраженным тромбопластическим действием.

Под влиянием вазоактивных веществ происходит изменение функционального состояния клеток, наиболее адекватным показателем которого является степень электрической активности. При возбуждении клеточных структур генерируется потенциал действия, что связано с изменением проницаемости мембраны по отношению к ионам натрия и калия. Однако это может происходить лишь в том случае, если в мембране появляются каналы, через которые могут проникать потенциалообразующие ионы. Нет никакого сомнения, что появление таких каналов связано со структурными перестройками мембраны, заключающимися в отрыве фосфолипидов (или фосфолипидопротеидов).

Полученные нами данные, а также высказанные соображения позволяют выдвинуть гипотезу, что в основе освобождения факторов свертывания лежит структурная перестройка мембраны, обеспечивающая изменение клеточной проницаемости по отношению к ионам натрия и калия.

Но дело заключается не только в этом. Еще в 1956 году Гейльбрун предположил, что процесс возбуждения сопровождается коагуляцией протоплазмы. Этот процесс по своему механизму аналогичен свертыванию крови. Работами Д. Н. Насонова и его сотрудников (1941—1962) убедительно показано, что при возбуждении и повреждении клеток возникают изменения сорбционных свойств протоплазмы. Современные исследования светорассеивания, двойного лучепреломления, инфракрасной спектроскопии позволили в процессе возбуждения выявить структурные сдвиги в мембране и протоплазме.

Отсюда невольно возникает вопрос, что же способствует свертыванию и разжижению протоплазмы (без последнего не возможно представить ритмический характер возбуждения).

Наши эксперименты позволяют предполагать, что это происходит под влиянием тромбопластина, выделяемого, не только в окружающую среду, но и внутрь клетки. В частности, в условиях гипердреналии мы обнаружили резкое повышение активности тромбопластина во всех слоях сосудистой стенки. Выделение же активаторов пламиногена устраняет по-

следствия коагуляции и восстанавливает возбудимость клеточных структур. В связи со сказанным следует напомнить, что факторы свертывания и фибринолиза обнаружены практически во всех органах и тканях. Более того, в составе протоплазмы за последние годы найден фибриногеноподобный белок.

Аналогичные сдвиги в протоплазме наблюдаются не только в процессе возбуждения, но и при стрессовых ситуациях, однако в стадии истощения они могут носить необратимый характер (С. М. Мартынов и соавт., 1969; В. А. Монастырский, 1972, Б. И. Кузник, В. Ф. Русяев, 1973). Отсюда возникают совершенно новые представления о механизме действия лекарственных веществ, влияющих на свертывание крови и фибринолиз. По всей видимости, эти соединения одновременно усиливают коагуляцию протоплазмы, что значительно изменяют деятельность возбудимых структур.

Мы считаем, что тщательное изучение затронутой нами проблемы является одной из очередных задач современной фармакологии. Высказанная гипотеза позволяет совершенно по-новому интерпретировать механизм действия лекарственных веществ на возбудимые структуры, а также объяснить целый ряд явлений, наблюдаемых в норме и патологии.

О КОРРЕКЦИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

И. Б. ШУЛУТКО, А. В. СЕМЕНЮК

Антикоагулянты являются важной составной частью комплекса лечебно-профилактических мероприятий, рекомендованного больным ишемической болезнью сердца. Антикоагулянтами пользуются в целях предупреждения инфаркта миокарда у больных с исходными гиперкоагуляционными показателями крови (повышение протромбиновой активности, толерантности плазмы к гепарину, укорочение фазы и ретракции и фазы образования сгустка тромбоэластограммы и т. д.) и в особенности при развитии инфаркта миокарда. Подтверждая, как и другие авторы (П. Е. Лукомский, 1965; Б. П. Кушелевский, 1967; И. Мисюнене, 1967; R. Völker et al., 1969 и др.), высокую эффективность коагулянтов при их своевременном и строго дозированном назначении, мы должны вместе с тем признать, что в некоторых случаях длительное пользование ими сопровождается появлением геморрагических симптомов, лимитирующих их дальнейшее применение. Наблюдается это нередко. Частота появления геморрагий в процессе лечения антикоагулянтами колеблется от 1,5% (Ch. Bjerkelund, 1953) до 20—26,3% (И. В. Мохина, 1966) в зависимости от применяемого препарата, его дозы и длительности приема. По данным нашей кафедры, это осложнение наблюдалось в 8,5% случаев.

Происхождение этих осложнений издавна привлекает внимание исследователей. По этому вопросу накопилось немало литературы, хотя довольно противоречивой. Так, одни авторы (Б. В. Коняев, 1959; И. В. Мохина, 1962; Д. Д. Закирджаев,

1967; I. Duci, 1957; M. Stefanini, 1958 и др.) считают, что появление геморрагии связано с резким снижением уровня протромбина или активацией плазмينا. Другие (Б. П. Кушелевский, 1958; С. В. Шестаков и Н. В. Печенина, 1960; И. В. Лукьяненко, 1960; Б. Е. Вотчал, 1963; В. Г. Чистякова, 1965; A. Neumaier и I. Schmid, 1948 и др.) придают большое значение состоянию повышенной ломкости и проницаемости капилляров. На состояние повышенной проницаемости сосудов влияет нарушение водно-минерального обмена, функциональные и морфологические изменения тромбоцитов, состояние соединительной ткани и другие факторы (А. А. Суханов, Е. К. Богомоллова, 1962; Н. Г. Сушкевич, 1967; М. Ф. Меркулов с соавт., 1968; Н. Я. Логутина, 1971; Perlik, 1965 и др.). Особенно большое значение имеет агрегация и адгезия тромбоцитов, играющих, как известно, большую роль в резистентности сосудистой стенки (Н. М. Рзаев с соавт., 1968; В. П. Балуда и Г. Н. Сушкевич, 1971; A. E. Marphy et al, 1961 и др.).

На основании изучения течения болезни у 376 пациентов мы пришли к выводу, что наряду с указанными выше обстоятельствами известное значение в появлении геморрагий имеют сопутствующие или прежде перенесенные заболевания (артериальная гипертония, гепатит, малярия, болезни почек и др.).

Анализируя в этом плане наши данные, мы обнаружили, что у 31 больного из 376, леченных новыми отечественными антикоагулянтами нафарином и питрофарином, при приеме максимальных терапевтических доз появлялись геморрагические симптомы. У этой группы больных были выявлены в прошлом: а) поражение печени (болезнь Боткина, лекарственный гепатит) у 9 больных; б) холецистит у 5; в) почечно-каменная болезнь у 2; г) контузия головного мозга у 5; д) сахарный диабет у 5; е) артериальная гипертония у 21 больного.

Среди этих больных было 9 человек, у которых элементы геморрагии наблюдались в условиях длительно протекающей стенокардии. По данным М. Д. Гликштейн (1961), длительные болевые ощущения в области сердца способствуют увеличению ломкости капилляров. Ранее было показано, что длительно продолжающаяся стенокардия заметно усиливает основные коагуляционные показатели крови.

Как по нашим данным, так и по данным других авторов (М. С. Хархаров, 1958; М. Д. Тверской, 1964), заметные колебания артериального тонуса у больных ишемической болезнью сердца в процессе лечения антикоагулянтами повышают проницаемость сосудистой стенки.

Таким образом, накопилось немало фактов, объясняющих причины появления кровоточивости в процессе лечения антикоагулянтами. Несомненно, что в каждом отдельном случае

имеется свой комплекс «факторов риска», способствующих появлению геморрагий. Современная медицинская наука вооружает врача методами выявления этих «факторов риска» и своевременного назначения корригирующих средств. Мы располагаем наблюдениями об эффективном действии в этих случаях болгарского препарата пefлавита. Этот препарат назначали 22 больным, страдающим ишемической болезнью сердца, в связи с развитием геморрагических синдромов в результате лечения нитрофурантоином. Больные были в возрасте от 31 года до 70 лет. У 20 больных был инфаркт миокарда левого желудочка. У всех больных коагуляционные показатели указывали на гиперкоагуляцию (снижение толерантности плазмы к гепарину, укорочение фазы ретракции и фазы образования сгустка при тромбозластографии). У 16 больных определялось повышенное артериальное давление.

Длительность лечения пefлавитом составляла 12—14 дней. Терапевтическая доза препарата подбиралась индивидуально, чаще в пределах 120—160 мг (по 2 драже 3—4 раза в день).

С целью своевременного выявления «фактора риска» геморрагий, мы наряду с общеклиническими исследованиями изучали: а) резистентность кожных капилляров методом Нестерова; б) показатель гематокрита по модификации Когана и Карамаджанова; в) протромбиновый индекс по Туголукову; г) адгезивную способность тромбоцитов по методике Мультиена и модификации Бобека и Чапелака; д) толерантность плазмы к гепарину по Пеллеру; е) тромбозластографию (ТЭГ).

Геморрагический синдром у больных проявлялся кожными геморрагиями (3 больных), носовыми кровотечениями (4 больных), кровотечениями из десен (5), микрогематурией (10 больных), у 4 больных геморрагический синдром развился на фоне нарушения кровообращения II ст.

Геморрагический синдром у большинства больных появился при назначении терапевтических доз нитрофарина. При этом уровень протромбинового индекса у 14 больных был 45—55%, у 3 больных — 60%, и только в 5 случаях этот показатель снижался до 25—30%.

Проведенные дополнительные исследования у этих больных выявили пробу Нестерова резко положительной (III степени) у 10 больных, положительной (II степень) — у 12 больных. Наблюдалась и повышенная проницаемость сосудов для белковых фракций по показателю гематокрита у 20 больных.

Повышенная проницаемость сосудистой стенки выявлялась у лиц с измененными показателями адгезивной способности тромбоцитов. Так, адгезивный индекс тромбоцитов у 15 больных снижался ниже нормы, достигая в среднем величины

$1,08 \pm 0,04$; у 4 он достиг нижней границы нормы: у 3 его величина не изменилась.

При назначении больным с геморрагиями пеплавита в период продолжающегося приема антикоагулянта отмечено прекращение у 18 больных и уменьшение у 4 больных интенсивности геморрагических проявлений. В этих случаях мы констатировали улучшение показателей проницаемости сосудов. Так, проба Нестерова стала отрицательной у 10 больных и слабо положительной — у 8. В 4 случаях проба Нестерова не изменилась.

При резко сниженном уровне протромбинового индекса, в случаях выраженного геморрагического синдрома (5 больных) нитрофарин отменялся на 2—3 дня с последующим его назначением в уменьшенной дозе в сочетании с пеплавитом. Геморрагии в этих случаях больше не появлялись.

Среди нашего контингента больных было 20 человек, у которых в процессе лечения нитрофарином мы не находили изменений пробы Нестерова, адгезивности тромбоцитов, повышенной проницаемости для белковых фракций. В этой группе больных геморрагический синдром наблюдался в 3 случаях. В анамнезе у этих больных не удалось выявить отягощающих факторов, о которых говорилось выше.

Уровень протромбинового индекса во время появления геморрагического синдрома у этих лиц был снижен (20—25%). После короткого перерыва (2—3 дня) назначение пеплавита и меньшей дозы нитрофарина позволило продолжить лечение с положительным результатом.

У нас, таким образом, есть основание трактовать эту кровоточивость как проявление побочного действия антикоагулянта, в частности нитрофарина.

Таким образом, геморрагические симптомы у больных, страдающих ишемической болезнью сердца, в процессе лечения антикоагулянтами с закономерностью выявляются у лиц с отягощенным анамнезом (артериальная гипертония, малярия, болезнь Боткина, авитаминозы и т. д.). Изучение проницаемости сосудов и тромбокинетических показателей наряду с учетом коагуляционных показателей может помочь своевременной коррекции этих осложнений. Подобная тактика обязательна при приеме больших доз антикоагулянтов или в условиях длительной поддерживающей терапии. При абсолютных показаниях к использованию антикоагулянтами назначение препарата пеплавита приводит к прекращению или заметному уменьшению интенсивности геморрагий.

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ IN VITRO И IN VIVO НА СИСТЕМУ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Р. И. ВОЛКОВА, И. Л. ЛИСОВСКАЯ, Х. Д. ЛОМАЗОВА,
Р. А. МАРКОСЯН

Внутривенные вливания глюкозы широко применяются в клинической практике. Между тем в литературе имеются многочисленные и противоречивые данные о влиянии повышенных концентраций глюкозы на систему свертывания крови (G. Davis et al., 1971; R. Kinglongh et al., 1972).

В настоящем сообщении приведены данные о действии глюкозы (in vitro и in vivo) на агрегацию тромбоцитов и на коагуляционную способность крови.

Агрегацию тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме индуцировали АДФ (10^{-6} М) и регистрировали нефелометрическим методом (C. Born, 1962). Измерения производили при температуре 18°C .

В опытах in vitro кровь для определений получали пункцией сердца кроликов. Богатую тромбоцитами плазму получали центрифугированием крови при 2000 об/мин. в течение 3,5 минут. Глюкозу, растворенную в модифицированном растворе Тироде (без Ca^{++} и Mg^{++}), добавляли к богатой тромбоцитами плазме в отношении 1 : 8.

В опытах in vivo кроликам весом 3—3,5 кг вводили в краевую вену уха 10 мл раствора, содержащего 10 г глюкозы. Кровь для определений забирали из печеночной вены, для чего предварительно (за 60—90 мин.) под уретановым наркозом производили лапаротомию. Определения агрегационных свойств тромбоцитов, а также коагуляционной способности крови производили до и спустя различные интервалы времени

после введения глюкозы. Концентрацию глюкозы в богатой тромбоцитами плазме определяли фотометрически по концентрации синего-зеленого комплекса глюкозы с о-толуидином, образующегося в кислой среде при нагревании.

Как мы уже сообщали (И. Л. Лисовская с сотр., 1973), предварительная инкубация с глюкозой может оказывать сильное ингибирующее влияние на агрегацию тромбоцитов. Наибольший эффект достигается при инкубации с глюкозой в течение 3—5 минут. Добавление глюкозы к тромбоцитарной плазме, в которой происходит АДФ-индуцированная агрегация, часто вызывает прекращение агрегации и дезагрегацию тромбоцитов. Максимальное ингибирующее действие глюкоза оказывает при концентрациях в плазме 0,05—0,10 М. В некоторых случаях, однако, эффект наблюдался и при концентрации 0,01 М.

Тромбоциты, предварительно проинкубированные с АДФ без размешивания, обладают пониженной способностью к АДФ-индуцированной агрегации. Такие тромбоциты называются рефрактерными. Нами было исследовано влияние глюкозы на агрегацию рефрактерных и интактных тромбоцитов. Оказалось, что агрегация рефрактерных клеток практически не изменяется в присутствии глюкозы. С этим, по-видимому, связано и наблюдавшееся нами ранее явление изменения чувствительности тромбоцитов к глюкозе в ходе их тепловой инкубации (Р. И. Волкова с сотр., 1973).

Действие глюкозы на функционирование клеток обычно объясняют увеличением их энергопродукции за счет гликолиза (S. Karpatkin, 1967). Однако в опытах, проводимых нами *in vitro*, снижение агрегации тромбоцитов наблюдалось и в тех случаях, когда глюкозу заменяли дезокси-глюкозой в изомолеярных концентрациях. Одновременное присутствие в плазме глюкозы и дезокси-глюкозы приводило к усилению ингибирования агрегации тромбоцитов. Дезокси-глюкоза является конкурентным ингибитором гликолиза, поэтому наблюдаемые эффекты не могут быть результатом увеличения энергопродукции тромбоцитов при утилизации глюкозы. Не исключено, что ингибирование агрегации тромбоцитов глюкозой и дезокси-глюкозой может быть связано с процессом их фосфорилирования ферментом гексокиназой до Гл I-Ф и Дезокси-глюко-1-Ф соответственно. T. Detwiler, 1971. Поскольку при инкубации с Гл I-Ф резко возрастает концентрация внутриклеточного АДФ, инкубация тромбоцитов с глюкозой, по-видимому, может действовать аналогично их инкубации с АДФ, т. е. приводить к рефрактерности, вызывая снижение агрегационной способности клеток.

Исследованные нами концентрации глюкозы в плазме от 0,01 до 0,1 М соответствуют состоянию гипергликемии. Полученные результаты позволили нам предположить, что в этом состоянии возможны проявления функциональной недостаточности тромбоцитов.

Внутривенное введение кроликам концентрированных растворов глюкозы приводило к снижению агрегационной способности тромбоцитов (в среднем на 2—3 раза).

В контрольных опытах введение 10 мл физиологического раствора не вызывало существенных сдвигов в агрегационной способности тромбоцитов.

В ряде опытов параллельно с определением агрегационных свойств тромбоцитов оценивали коагуляционную способность крови. С этой целью регистрировали тромбоэластограмму, определяли время рекальцификации плазмы, содержание в ней прокоагулянтов (протромбина, факторов V, VII, VIII, фибриногена), а также гепарина, активность фибринстабилизирующего фактора и фибринолитическую активность крови.

Повышение концентрации глюкозы в крови вызывало отчетливо выраженную гиперкоагуляцию. Об этом свидетельствует укорочение всех временных параметров тромбоэластограммы (R, K, T), времени рекальцификации плазмы, повышение в ней уровня прокоагулянтов (протромбина, факторов V, VII, VIII). Концентрация фибриногена в крови практически не изменялась при нарастающем содержании фибриногена Б (в отдельных опытах в 2—3 раза). Одновременно наблюдалось значительное усиление фибринолитической активности крови (в среднем на 26%) и увеличение концентрации гепарина (в среднем на 60%).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при повышении в крови уровня глюкозы в системе гемокоагуляции возникает сложная перестройка, приводящая к усилению коагуляционных свойств крови и ее фибринолитической активности. При этом гиперкоагуляция обусловлена преимущественно повышением в крови уровня прокоагулянтов и изменением свойств фибриногена (увеличением содержания фибриногена Б). Вероятно, усиление фибринолиза является защитной реакцией на повышение коагуляционной потенции крови.

Сопоставление влияния глюкозы на агрегацию тромбоцитов и на коагуляционные свойства крови показали, что в условиях наших экспериментов снижение агрегационной способности тромбоцитов не препятствует возникновению гиперкоагуляции. Таким образом, в некоторых случаях нет прямой корреляции между коагуляционной потенцией крови и агрегационной способностью тромбоцитов.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АГРЕГАЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ И

И. В. КУБАНЦЕВА

В настоящей работе изучены влияние аскорбиновой кислоты и хлоридов кальция на агрегационную способность тромбоцитов. Для этого проводились опыты с использованием различных доз препаратов. Внутрь в дозах 0,1 и 0,2 г применялся аскорбинат натрия в соотношении 1:1 с глюкозой. Для определения времени рекальцификации плазмы, содержания фибриногена и фибринолитической активности крови применялся метод Д. Ломазовой и Т. М. Мамонтовой. Для изучения процесса агрегации тромбоцитов применялись следующие методы: тромбоэластографический, метод свертывания крови в пробирке и в угловом конусе. Для исследования влияния препаратов на агрегацию тромбоцитов применяли для этого богатую тромбоцитами кровь.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ТРОМБОЦИТОВ И ПРОЦЕССЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ

И. В. КУБАНЦЕВА, Ю. А. ЕРМОЛАЕВ, Т. А. ТРОФИМОВА

В настоящей работе исследовалось влияние ацетилсалициловой кислоты и хлорида лития на коагуляционные свойства крови, агрегационную активность тромбоцитов и их электрофоретическую подвижность.

Опыты проводились на взрослых кроликах. Аспирин вводился внутрь в дозах 0,033 г/кг и 0,1 г/кг веса животного. Хлорид лития применялся в виде 0,16 М и 1 М растворов. Кровь получали пункцией сердца, стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1.

Определяли следующие показатели свертывания крови: время рекальцификации по Бергерхед и Рока, протромбиновое время Квика, содержание фактора VIII по Бунамо, содержание фибриногена и фибринолитическую активность крови по Х. Д. Ломазовой и Т. Н. Горшковой, свободный гепарин по Сирмаи.

Для изучения процессов гемокоагуляции использовали также методы тромбоэластографии и электрокоагулографии. Определяли следующие параметры тромбоэластограмм (ТЭГ): константу тромбопластина — R, тромбоэластографическую константу синерезиса — C, тотальную константу тромбина — K, константу синерезиса — C, тотальное время свертывания крови — T, динамические константы ТЭГ — Ma и E, угловую константу — L. Электрокоагулограммы использовали для общей характеристики гемокоагуляции.

Плазму, богатую тромбоцитами, получали центрифугированием цитратной крови при 3000 об/мин. в течение 1,5 минут,

плазму, «бедную» тромбоцитами, — центрифугированием при 300 об/мин. в течение 7 минут. Свертывание стабилизированной крови и плазмы вызывали добавлением 0,1 М раствора Ca^{2+} .

Оценку агрегационной способности тромбоцитов проводили по методу Борна (1967), запись агрегатограмм осуществлялась на агрегометре «EEL», соединенном с чернильнопишущей приставкой КСП-4. Оценивали время агрегации тромбоцитов в секундах «Т» и степень агрегации в мм «Н».

Электрофотетическую подвижность (ЭФП) тромбоцитов измеряли с помощью цитоферометра фирмы «Orton» в буфере Михаэлиса с pH-7,35 и удельным сопротивлением 68,64 ом/см при температуре 25°С и силе тока 5 ма. ЭФП тромбоцитов (В) рассчитывалась по формуле:

$$B = \frac{1}{t} \text{ см}^2 \text{ в}^{-1} \text{ сек}^{-1},$$

где l — путь тромбоцита в см (0,0032 см), t — время прохождения тромбоцитом пути « l » в сек., E — напряженность электрического поля.

Растворы ацетилсалициловой кислоты и хлорида лития в опытах *in vitro* добавляли к 1 мл плазмы, богатой тромбоцитами, инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре и помещали в цитоферометр. При каждом измерении регистрировали ЭФП у 30 отдельных тромбоцитов. Всего было исследовано более 4000 кровяных пластинок.

При введении ацетилсалициловой кислоты в дозе 0,033 г/кг живого веса мы наблюдали у экспериментальных животных укорочение времени рекальцификации на 36,7% ($P < 0,001$) и протромбинового времени на 12,9% ($P < 0,02$), уменьшение в крови содержание фибриногена до 233 мг/% (при исходном 265 мг/%) ($P < 0,05$) и снижение свободного гепарина на 35,3% ($P < 0,001$). Фибринолитическая активность усиливалась на 12,4%.

При увеличении дозы аспирина до 0,1 г/кг отмечалось усиление коагуляционной активности крови. Так, через три часа после введения аспирина время рекальцификации уменьшилось на 45,5% ($P < 0,001$), увеличилось содержание фактора VIII на 12% ($P < 0,01$), концентрация фибриногена снизилась до 260 мг/% ($P < 0,001$). Содержание гепарина уменьшилось на 31,3% ($P < 0,001$).

При исследовании влияния ацетилсалициловой кислоты (конечная концентрация 1,43 мг/мл) на АДФ-агрегацию тромбоцитов *in vitro* мы наблюдали ингибирование агрегации на 62% ($P < 0,001$). Введение аспирина *in vivo* в дозе 0,1 г/кг

также вызывало торможение агрегационной способности тромбоцитов. Через три часа после введения препарата степень ингибирования составляла 45,96% ($P < 0,05$), через шесть часов — 66,91% ($P < 0,001$). Агрегационная способность тромбоцитов в этих опытах оставалась ниже исходной даже через 21 часа после введения аспирина.

В настоящее время природа агрегационной функции тромбоцитов не ясна, хотя ей и придается большое значение в патогенезе многих геморрагических диатезов и тромбоэмболических состояний (П. Е. Лукомский с соавт., 1971; Ч. С. Гусейнов, 1971). Предполагается, что агрегационные свойства тромбоцитов в значительной степени определяются их поверхностным зарядом (А. А. Маркосян, 1970, J. Dawber, 1968). Косвенное представление о величине поверхностного заряда форменных элементов крови дает измерение их ЭФП. В связи с этим было интересным проследить, меняется ли параллельно агрегационной активности тромбоцитов их ЭФП.

В наших экспериментах *in vitro* ЭФП под влиянием аспирина (в концентрации 1,43 мг/мл) уменьшилась с $0,932 \times 10^{-4} \text{ см}^2 \text{ в}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ до $0,796 \times 10^{-4} \text{ см}^2 \text{ в}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ ($P < 0,001$).

В опытах *in vivo* введение ацетилсалициловой кислоты в дозе 0,1 мг также сопровождалось снижением ЭФП кровяных пластинок с $0,95 \times 10^{-4} \text{ см}^2 \text{ в}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ до $0,893 \times 10^{-4} \text{ см}^2 \text{ в}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ ($P < 0,001$).

Таким образом, нам не удалось обнаружить прямой корреляции между поверхностными электрическими свойствами тромбоцитов и их агрегационной активностью. Возможно, ингибирование агрегации тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой связано с ее повреждающим действием на окислительно-фосфорилирующую ферментативную систему кровяных пластинок (F. J. Rosenberg, P. E. Jimber-Phillips, 1971).

Анализируя полученные данные, можно считать, что побочное действие больших доз аспирина выражается в усилении коагуляционных свойств крови, что сопровождается ускорением времени рекальфикации, снижением уровня гепарина, фибриногена и усилением фибринолитической активности крови. Параллельно изменениям биохимических показателей свертывания крови наблюдается снижение агрегационной способности тромбоцитов, снижение ЭФП и уменьшение поверхностного электролитного заряда кровяных пластинок.

Как показали наши исследования, 0,16 М раствор хлористого лития *in vitro* вызывал существенные изменения процессов свертывания крови. С одной стороны, литий способствовал образованию тромбопластина и тромбина, увеличивал функциональную активность тромбоцитов, с другой стороны, литий замедлял превращение фибриногена в фибрин, уменьшал плот-

ность и эластичность кровяного сгустка. Угловая константа и, тотальное время свертывания крови существенно не менялись. I M растворы лития оказывали влияние на ход ферментативных превращений во всех трех фазах свертывания крови, при этом действие лития на параметры ТЭГ было однонаправленным. Литий препятствовал образованию тромбопластина и тромбина, уменьшал плотность и эластичность кровяного сгустка, препятствовал превращению фибриногена в фибрин, уменьшал угловую константу L. Общее время свертывания крови значительно удлинялось.

При изучении действия растворов лития на коагуляцию цельной крови плазмы, богатой тромбоцитами, и «безтромбоцитарной» плазмы было обнаружено, что эффект влияния лития на гемокоагуляцию значительно снижается при удалении форменных элементов крови и особенно эритроцитов.

Для выяснения механизмов действия ионов лития на гемокоагуляцию мы изучали действие лития на агрегационную способность тромбоцитов и электрокинетические характеристики тромбоцитов и эритроцитов. Запись агрегатограмм тромбоцитов показала, что хлорид лития препятствует агрегации тромбоцитов, при этом гиперсоматические растворы оказывали более выраженный эффект.

Изучение электрофоретической подвижности эритроцитов и тромбоцитов выявило влияние хлоридов лития на электрокинетические свойства форменных элементов крови. Увеличение в плазме концентрации лития вызывало ускорение миграции эритроцитов и тромбоцитов в электрическом поле, что свидетельствовало об увеличении суммарного поверхностного заряда их мембран. В наших опытах ионы лития увеличивали ЭФП тромбоцитов с $1,270 \times 10^{-4} \text{ см}^2 \text{ в}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ до $1,340 \times 10^{-4} \text{ см}^2 \text{ в}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ ($P 0,01$), а ЭФП эритроцитов увеличивалась с $0,797 \times 10^{-4} \text{ см}^2 \text{ в}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ до $0,882 \times 10^{-4} \text{ см}^2 \text{ в}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ ($p 0,001$).

Таким образом, эффект действия ионов лития на гемокоагуляцию в значительной степени обусловлен изменениями электрических свойств эритроцитов и тромбоцитов. Возможно также специфическое взаимодействие ионов лития с липидно-белковыми мембранными комплексами форменных элементов крови и ее ферментативными системами.

ПОБОЧ
ПРОТИВООПУХО

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ

В. И. АСТРАХАН, А. И. АСТРАХАН

Побочные явления препаратов прежде всего при лечении опухолей, а также подавления опухолей, размножающихся в организме элементами при их ансамбли, которые в цитостатических препаратах в ряду с цитостатическими препаратами в основном вызывают ряд побочных острых побочных явлений (в пределах суточной дозы), однообразны, их происхождение имеет бурное развитие, а также метилмочевинные препараты, которые даже клинически часто зависят от дозы и имеют значение. Побочные явления, вызываемые этими препаратами, в значительной степени зависят от дозы и имеют значение.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЦИТОСТАТИКОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВ

В. И. АСТРАХАН, А. М. ГАРИН, М. Р. ЛИЧНИЦЕР

Побочные явления характерны для противоопухолевых препаратов прежде всего потому, что в процессе лекарственного лечения опухолей используется по преимуществу механизм подавления опухоли путем задержки пролиферации быстро размножающихся клеток, а к ним наряду с бластоматозными элементами принадлежат и другие нормальные клеточные ансамбли, которые, таким образом, подпадают под действие цитостатических механизмов.

Наряду с цитостатическим действием многие противоопухолевые препараты вызывают токсические явления, не связанные с основным цитостатическим механизмом, но обуславливающие ряд побочных явлений.

Острые побочные явления возникают немедленно или вскоре (в пределах суток) после введения препарата; они довольно однообразны, заключаются в тошноте и рвоте, имеют рефлекторное происхождение; также явно рефлекторное происхождение имеет бурное опорожнение кишечника после введения нитрозометилмочевины или имидазол-карбоксамида.

Отсроченные побочные явления возникают по ходу лечения или даже клинически выявляются после его окончания. Они часто зависят от дозы препарата и имеют в практике наибольшее значение.

В побочном действии противоопухолевых препаратов можно различать явления, ограничивающие дозировку и не ограничивающие ее. В зависимости от выраженности и учитывая

перспективу развития этих явлений, иногда приходится принимать решение об изменении лечебного режима или приостанавливать лечение, тогда как в других случаях можно ограничиться назначением симптоматических средств. Однако необходимо учитывать каждое из побочных явлений, его выраженность, влияние на общее состояние больного, его настроение. Так, снижение аппетита присуще цитостатической терапии, а рвота и тошнота усложняют применение большого количества противоопухолевых препаратов. Наличие этих явлений не отражается на лечебном режиме, но значительная выраженность их может граничить с индивидуальной непереносимостью или вызвать отказ больного от дальнейшего лечения в связи с так называемой «медикаментозной усталостью» (хризомалин, фторафур, оливомицин и др.).

Приходится также учитывать, что потеря в весе, сниженное питание создают плохой физиологический фон для противоопухолевой терапии, и недаром клиницисты возражали и возражают против курсового применения 5-ФУ вскоре после операции, ссылаясь на повышенную токсичность таких ранних курсов. W. Wolber, A. Curregi (1960) в эксперименте выяснили, что в этих случаях неполноценный режим питания с ограничением калорийности и недостаточным снабжением протеинами значительно повышает токсичность 5-ФУ.

Некоторое время тому назад возможное повышение общей дозы было почти общим стремлением химиотерапевтов, и возникающие при даче больших суммарных доз препарата токсические явления считались необходимыми для выявления всего противоопухолевого потенциала лекарства. Для того, чтобы быть уверенным в предельном использовании лечебных свойств препарата, доводили его прием до токсического уровня не только при первичном изучении (когда это может быть необходимо), но и в обычной терапии. А так как многие побочные явления плохо предсказываются и отличаются малой управляемостью, то отсюда возникала возможность тяжелых осложнений вследствие передозировки. Некоторые химиотерапевты утверждали, что как известная летальность законна после хирургических операций, так и химиотерапевтов не должна смущать неизбежность смертей при лекарственной терапии, проводимой на токсическом уровне.

Однако в настоящее время эта крайняя точка зрения не популярна. Большинство химиотерапевтов избегает работать в районе суммарных доз, увеличивающих вероятность тяжелых побочных явлений. В 1966 году I — D. J. Bross a. oth. в ряде статей поставили вопрос: «Действительно ли токсичность необходима?» и ответили на него отрицательно, так как, проана-

...систем
...поддержку в
...инициата
...препаратов
...подтвер
...матери
...у 149 больных,
...установили.
...лечения не
...достигнутый в п
...бывает незначи
...S. K. Carter a. M
...карбоксамидом
...дозы (2 мг/к
...более высокие (4,
...Объективности ради
...который отмет
...и резкая (2000
...лечения с успех
...теха (соответственно
...тем, что 5-фтору
...иммунодепрессив
...при лечении 5-ФУ
...химиотерапевты в н
...курсового режима к
...внутривенно ил
...казалось, сохраня
...мало побочных я
...Современная тенде
...интервалах между
...источника.
...первых, по мере
...лимфомы Беркит
...заболевания п
...после первого
...J. Z. Ziegler a
...опухоли Беркит
...химиотерапию со
...Африканская лим
...растущая опухоль в
...большое значен

анализируя результаты лечения почти 1000 больных со злокачественными опухолями, нашли, что противоопухолевое действие химиотерапии одинаково и не зависит от наличия токсических явлений или отсутствия их. Сдержанное отношение к токсическим и субтоксическим общим дозировкам получило большую поддержку в развитии современных взглядов на подавление иммунитета большинством (почти всеми) противоопухолевыми препаратами.

Практика подтверждает обоснованность такой позиции. Проанализировав материал, касающийся применения метотрексата у 149 больных, М. Р. Личиницер и др. (1971) в нашем Институте установили, что с увеличением курсовой дозы результаты лечения не улучшаются. По их данным, лечебный эффект, достигнутый в период развития токсических явлений, обычно бывает незначительным и кратковременным. В сообщении S. K. Carter и M. A. Friedman (1972) о лечении имидазол-карбоксамином злокачественной меланомы показано, что низкие дозы ($2 \text{ мг/кг} \times 10 \text{ дн.}$) не менее эффективны, чем вдвое более высокие ($4,5 \text{ мг/кг} \times 10 \text{ дн.}$).

Объективности ради надо упомянуть работу Э. К. Возного (1970) который отметил, что при лечении 5-ФУ тяжелая диарея и резкая (2000 лейкоцитов) лейкопения отмечаются чаще у леченных с успехом (73,2% и 35%), чем у леченных без успеха (соответственно 56,9% и 18,3%). Возможно, это объясняется тем, что 5-фторурацилу не свойственно (P. Carrelager, 1970) иммунодепрессивное действие. Впрочем, вопрос о токсикозе при лечении 5-ФУ теряет свое значение вследствие того, что химиотерапевты в настоящее время переходят от короткого курсового режима к лечению 1 раз в неделю дозами 15–20 мг/кг внутривенно или даже внутрь. Такая схема лечения, как оказалось, сохраняя терапевтическую эффективность, вызывает мало побочных явлений (E. M. Jacobi и др., 1971).

Современная тенденция повышать разовую дозу при больших интервалах между отдельными приемами имеет два основных источника.

Во-первых, по мере накопления опыта в лечении африканской лимфомы Беркитта выяснилось, что при регионарных формах заболевания полное выздоровление может быть достигнуто после первого и единственного вливания циклофосфана (см. J. Z. Ziegler и др., 1970). Однако вряд ли пример лечения опухоли Беркитта убедителен и может быть перенесен в химиотерапию солидных злокачественных новообразований. Африканская лимфома — это очень своеобразная быстро растущая опухоль вирусного происхождения, в излечении которой большое значение придается иммунологическим механизмам.

Во-вторых, в конце 60-х годов вновь было обращено внимание на факты, собственно говоря уже давно известные, о возможности излечения перевиваемого рака одной и единственной инъекцией противоопухолевого препарата.

G. Mathe et al. (1968—1970) излечивали лейкемию L-1210 однократной инъекцией каждого из 4 препаратов (циклофосфан, винкристин, 6-меркаптопурин, дауномицин), а А. Б. Сыркину и сотруд. (1969—1971) удавалось излечивать саркому — 45 путем однократного введения сарколизина и некоторых его пептидов в дозе, составляющей $1/5—1/2$ максимально-переносимой. Однако эти эксперименты не дают повода для оптимизма в области химиотерапии опухолей человека, так как проведены в искусственных условиях вскоре после трансплантации опухоли (у G. Mathe — на следующий день, у А. Б. Сыркина, судя по размерам опухолей, — в первые дни), тогда как у человека химиотерапевт имеет дело с давно существующей опухолью или лейкозом. К тому же по скорости роста, времени удвоения массы опухоли (4 дня) лейкоз L-1210 представляет в кинетическом отношении другую категорию по сравнению с так называемыми солидными опухолями, многие клетки которых находятся в фазе G_0 и не размножаются.

Мы не можем считать рациональными те схемы лечения метотрексатом, которые в настоящее время рекомендуются для лечения солидных опухолей. Использование фолиниевой кислоты, истинного антидота метотрексата, дало возможность применения очень высоких доз.

Дозы $100—300$ мг/м² (т. е. до 500 мг на человека) 1 раз в неделю считаются довольно умеренными (W. R. Vogeler, J. Jacobs, 1971), а в некоторых работах рекомендуются высокие суточные дозы метотрексата с промежутками, сделанными в нашем Институте, эффективность метотрексата при опухолях определяется не столько концентрацией препарата, сколько временем его пребывания в тканях и средах организма (М. Р. Личиницер и соавт., 1971). В этом же смысле весьма категорически высказался американский химиотерапевт E. S. Greenwald (1972). Правда, в случае возникновения особых препятствий со стороны клеточных мембран может встать вопрос о попытке преодолеть их сопротивление высокой дозировкой, но это исключение, а не правило.

Само собой разумеется, что вопрос о схеме введения противоопухолевых препаратов не может разрешаться только в аспекте профилактики побочных явлений и осложнений. Каждый препарат должен иметь свой оптимальный режим и даже, может быть, в различных случаях разный. Мы высказываемся против попыток лечения одной инъекцией химиопрепарата.

Вместе с тем мы не сторонники ежесуточного введения лекарств, которое, как предполагается, может угнетать иммунитет. Лучшим методом мы склонны считать введение препарата один раз в 3—7 дней.

Надо только учесть, что некоторые препараты не допускают применения высоких разовых доз. Так, оливомицин можно давать не более 10—15 мг через день, отнюдь не увеличивая разовых доз хотя бы ценой увеличения интервалов между ними.

Большинство побочных явлений и осложнений противоопухолевой терапии есть результаты передозировки. Возможность передозировки связана с наличием филогенетически и генетически обусловленных вариантов биологических параметров больного, их колебаниями в зависимости от подвижности приспособительных реакций. Гемодепрессия — это тот побочный эффект, с которым пришлось встретиться при освоении первого противоопухолевого препарата — эмбихина — и который в настоящее время также мешает противоопухолевой терапии.

Однако было замечено, что оливомицин и винкристин почти не влияют на кроветворение, так как раньше наступают другие побочные явления (нервного порядка). Но в одном опубликованном в 1971 году случае, когда больному ошибочно было введено 10 мг винкристина, количество лейкоцитов упало до 1100, а количество тромбоцитов — до 92500 в 1 мм^3 , лейкоцитарная формула отразила выраженный агранулоцитоз (M. P. Berenson, 1971). Таким образом, винкристин оказывает влияние на кроветворение не только при сверхтерапевтических дозах.

Из числа препаратов, отличающихся слабым действием на кроветворение, упомянем еще антибиотики хризомаллин и блеомицин. Лейко- и тромбоцитопения, сопровождающие часто лечение L-аспарагиной, по-видимому, не связаны с дозой, а скорее зависят от недостаточной очистки этого биологического препарата.

Особого внимания заслуживает проснидин. Это алкилирующий препарат — производное ниперазина, предложенный НИХФИ. Его противоопухолевая эффективность доказана при лечении рака гортани, легкого, саркомы Капоши. Депрессия функции костного мозга этот препарат не вызывает — не ясно почему, потому ли, что таково его свойство — действовать в обход кроветворных органов, или потому, что терапевтические дозы недостаточны, чтобы вызвать угнетение кроветворения, ведь в начале лечения многими препаратами, при небольших дозах их, кровь сохраняет свой нормальный состав. От решения этого вопроса в значительной степени зависит

дальнейшая судьба препарата, который пока представляется весьма перспективным.

К сожалению, многие новые препараты не оказались лучше старых в отношении влияния на кроветворение. Рубомицин, брунеоминин, адриамицин, арабинозидцитозин, нитрозометилмочевина, имидазол-карбоксамид вызывают тромбоцито-лейкопенические реакции и осложнения, зачастую наступающие неожиданно, иногда сильно отсроченные, так что они развертываются после выписки больного домой. При лечении арабинозидцитозином в крови обнаруживаются (иногда очень рано, еще до наступления лейкопении) миелобластоз, который, впрочем, исчезает с прекращением лечения.

До настоящего времени в химиотерапии рака не отражены какие-нибудь критерии в степени лейкопении и тромбоцитопении. Не раз приходилось отмечать разное понимание терминов: лейкопения, глубокая лейкопения, тяжелая и т. д. Нередко случается, что о лейкопении говорят (или пишут), имея в виду количество лейкоцитов ниже 4500, а к тромбоцитопении относят количество тромбоцитов чуть ниже 150000. Несколько лет тому назад мы предложили следующие градации побочного действия цитостатиков (см. табл. 1).

Таблица 1

Степень лейкопении и тромбоцитопении

	Кол-во лейкоцитов	Кол-во тромбоцитов
Умеренная	4000—3001	150000—101000
Значительная	3000—2001	100000—70000
Резкая	2000—1001	70000—51000
Угрожающая	1000 и ниже	50000 и ниже

Нарушения деятельности пищеварительного тракта составляют вторую группу побочных явлений. Надо различать явления, вызванные рефлекторно за счет общетоксического действия. Мы говорили о них вначале, их не следует переоценивать. Но, конечно, гораздо большее значение имеет распространение на пищеварительный тракт специфического цитостатического действия. Наиболее выраженные побочные эффекты появляются при лечении актиномицином Д, 5-ФУ, метотрексатом. Два последних препарата вызывают нарушение деятельности пищеварительного тракта (стоматит, диарея), а с переходом на прием препарата 1 раз в неделю часто возникают гематологические сдвиги.

Длительное применение миелосана, метотрексата может вызвать пигментацию, 5-ФУ способствует фотосенсибилизации кожи, отражается на форме и цвете ногтей. Многие препараты вызывают более или менее часто различные кожные высыпания; для блеомицина характерен гиперкератоз подошв, ладоней, локтевых областей. Алопеция, обычно связанная с высокой дозировкой препарата, вызывает много неудобств и переживаний. Надевание турникета вокруг волосистой части головы во время введения препарата создает слишком короткую анемию, чтобы сделать невозможным попадание препарата в кожу волосистой части головы.

По поводу легочных осложнений должны отметить, что они привлекают к себе внимание в связи с распространением антибиотика блеомицина, типичным осложнением которого является легочный интерстициальный фиброз. Хотелось бы напомнить, что мало отличающиеся, а может быть и идентичные поражения сопутствуют длительному лечению миелосаном.

Нарушения деятельности печени не привлекают пока серьезного внимания химиотерапевтов, кроме случаев лечения — аспарагиназой, которое довольно часто сопровождается жировым перерождением этого органа. Холестатическая желтуха появляется при длительном лечении метотрексатом и 6-меркаптопурином, но ликвидируется после окончания лечения.

При применении метотрексата надо обращать внимание на почки, через которые метотрексат выделяется. Почечная недостаточность может изменить расчеты дозировок и превратить умеренную дозу в токсическую. Поэтому повышение остаточного азота и другие признаки почечной неполноценности являются противопоказанием к лечению этим препаратом. Упомянем еще о гиперуриемии — увеличенной концентрации мочевой кислоты, возникающей под влиянием усиленного разрушения лейкозных клеток противоопухолевыми препаратами. В связи с выпадением кристаллов мочевой кислоты наступает ухудшение почечной функции, олигурия, анурия.

Заканчивая настоящее сообщение, в котором многие важные вопросы, такие как нервно-психические нарушения, вызываемые противоопухолевой медикаментозной терапией, или возможное значение последней в канцерогенезе и тератогенезе, остались неосвещенными, мы хотели бы призвать к изучению профилактики побочных явлений противоопухолевой терапии.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ПОЧЕК, ПЕЧЕНИ И ИММУНИТЕТА

Н. И. ПЕРЕВОДЧИКОВА, Л. П. ИСКРА, С. Г. АВЕРИНОВА,
С. К. СПИРИНА, Т. И. СМЕРНОВА

В течение длительного времени основное внимание клиницистов-химиотерапевтов было сосредоточено на изучении миелодепрессивных свойств противоопухолевых препаратов, так как именно угнетение кроветворения ограничивало возможности применения алкилирующих препаратов и большинства антиметаболитов. В связи с тем, что ограничивающим фактором дозировки этих препаратов было побочное действие на кроветворение, терапевтические дозы их обычно не достигали доз, которые вызывали бы значительные изменения функций других органов и систем. И хотя известна была возможность поражения слизистой желудочно-кишечного тракта, паренхиматозных органов, сердечно-сосудистой системы в процессе противоопухолевой химиотерапии, эти стороны побочного действия противоопухолевых препаратов не привлекали к себе большого внимания. Однако с введением в практику новых групп противоопухолевых препаратов, обладающих иным по сравнению со старыми препаратами, побочным действием, все большее значение стало приобретать разностороннее изучение их общего действия. Так оказалось, что ограничивающей токсичностью для винкристина является его нейротоксичность, для адриамицина — кардиотоксичность и т. д.

Поэтому современное клиническое изучение противоопухолевых препаратов обязательно должно включать в себя изу-

чение в динамике ряда показателей функционального состояния различных органов и систем организма.

В клинике Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР в течение ряда лет изучается общее действие на организм ряда уже апробированных и впервые изучаемых противоопухолевых препаратов. В настоящем со-
общении на примере результатов клинко-лабораторного изучения действия некоторых противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему, функции почек и печень мы хотели бы продемонстрировать значение такого рода функциональных исследований. Придавая особое значение в процессе противоопухолевой химиотерапии состоянию иммунитета, мы стали в последнее время изучать некоторые показатели неспецифического иммунитета в процессе лекарственной противоопухолевой терапии у онкологических больных и хотели бы поделиться первыми результатами этих исследований.

В процессе лечения проводилось клинко-электрокардиографическое исследование 200 больных злокачественными новообразованиями, получавших химиотерапию сарколизином, циклофосфаном, 5-фторурацилом, рубомицином, карминомидином и адриамицином.

Препараты вводились в терапевтических дозах, причем суммарная доза в большинстве случаев определялась по возникновению первых признаков токсикоза, т. е. была близка к максимально переносимой. Клинко-электрокардиографическое обследование проводилось до начала, в период лечения и после окончания курса лечения. Кроме того, у части больных эти показатели регистрировались немедленно, через 15 минут, 1, 2, 4 и 24 часа после введения препарата.

Клинко-электрокардиографические показатели до и после проведения химиотерапии представлены в таблице 1.

При лечении препаратами группы хлорэтиламинов сарколизином и циклофосфаном наблюдались нарушения ритма и проводимости, изменения предсердного компонента и смещение сегмента S—T от изолинии, свидетельствующие о нарушении процесса реполяризации желудочка. Эти изменения были более выраженными у больных при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, а также при введении высоких разовых доз указанных препаратов.

При проведении высоких доз циклофосфана (50—83 мг/кг) электрокардиографические изменения появлялись уже через 20 минут, причем частота этих нарушений нарастала с увеличением разовой и суммарной дозы.

При лечении 5-фторурацилом у 23% больных появлялись боли в области сердца и за грудной. Электрокардиографически в 90% случаев в конце лечения обнаруживались дистрофиче-

Таблица 1

Клинико-электрокардиографические показатели у больных злокачественными новообразованиями до и после проведения лекарственной противоопухолевой терапии циклофосфаном, 5-фторурацилом, оливомидином, рубомицином, карминомицином, адриамицином (в %)

Клинико-электрокардиографические показатели		Препарат					
		Циклофосфан	5-фторурацил	Оливомидин	Рубомицин	Карминомицин	Адриамицин
		Количество больных					
		39	30	32	32	20	22
Тахикардия	до	28,2	13,3	28,2	71,9	10	13,3
	после	38,5	36,7	37,5	81,3	40	22,7
Дистрофические изменения миокарда по данным ЭКГ	до	84,6	90,0	81,3	87,5	50	22,7
	после	92,4	93,4	87,5	87,5	60	45,4
Изменения зубца Р	до	48,8	66,7	34,4	53,2	30	13,3
	после	69,2	84,7	59,4	75,0	45	27,2
Смещение сегмента ST от изолинии	до	43,6	40,0	56,3	43,7	20	13,3
	после	69,2	60,0	75,0	62,6	30	27,2
Изменения зубца Т	до	61,5	66,7	62,6	75,0	20	9,1
	после	84,6	90,0	87,5	100,0	30	13,3
Увеличение систолического показателя	до	2,6	0	9,4	0	0	0
	после	23,0	16,6	18,8	28,1	5	9,1
Экстрасистолия	до	7,7	3,3	3,1	3,1	0	0
	после	17,9	10,0	12,5	12,5	0	0
Нарушение функции проводимости	до	5,1	10,0	6,3	34,4	10	9,1
	после	28,2	20,0	25,0	37,5	10	9,1
Признаки коронарной недостаточности	до	5,1	0	3,1	0	0	0
	после	17,9	0	9,4	9,4	0	13,3
Недостаточность кровообращения	до	0	3,3	3,1	0	0	0
	после	10,2	13,3	6,3	12,5	0	0

ческие изменения миокарда очагового и диффузного характера, особенно у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. У 30,7% больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы возникало нарушение функции проводимости и развитие недостаточности кровообращения.

Наиболее выраженные изменения функций сердечно-сосудистой системы возникали в процессе терапии противоопухолевыми антибиотиками. Для этой группы противоопухолевых препаратов характерно было значение индивидуальной переносимости. Так, изучение влияния оливомицина на состояние сердечно-сосудистой системы у 32 больных показало, что в процессе лечения у них нарастала тахикардия, приглушение тонов сердца, увеличение систолического показателя, изменение предсердного компонента и конечной части желудочкового компонента. Эти изменения чаще развивались у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых в 50% случаев в процессе лечения оливомицином, даже в небольших дозах, возникали предсердные и желудочковые экстрасистолы. Дистрофические изменения миокарда нарастали с повышением суммарной дозы препарата, однако характерно, что 3 больных перенесли суммарную дозу оливомицина 5,1—6 мг/кг веса без существенных нарушений со стороны сердечно-сосудистой деятельности, в то время как в 3 случаях больные, получившие оливомицин в суммарной дозе 2,3—5,0 мг/кг веса, погибли при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности.

Приводим электрокардиограмму больной 39 лет, погибшей при явлениях коллапса через 48 часов после введения оливомицина в разовой дозе 40 мг при суммарной дозе 240 мг (3 мг на кг веса). На ЭКГ зарегистрирован низкий вольтаж и сглаженность зубцов Р и Т. При микроскопическом исследовании сердца обнаружено полнокровие сосудов, отек стромы. На отдельных участках отмечена гомогенизация цитоплазмы мышечных волокон с исчезновением почечно-полосатой исчерченности и участками фрагментации.

Наши данные о токсическом действии рубомицина на сердечно-сосудистую систему совпадают с данными французских и американских авторов. В процессе лечения рубомицином нарастают клинико-электрокардиографические признаки дистрофических изменений миокарда, нередко обнаруживаемые у больных острым лейкозом еще до начала лечения. У 12,5% больных развитие признаков недостаточности кровообращения послужило причиной прекращения лечения рубомицином.

Наиболее выраженным кардиотоксическим действием обладает новый итальянский противоопухолевый антибиотик ад-

риамицин, также, как рубомицин, относящийся к группе антрациклинов. Этот несомненно интересный и перспективный препарат, активный при раке молочной железы и ряде сарком, обладает выраженным токсическим влиянием на сердечно-сосудистую систему, причем имеется прямая зависимость между суммарной дозой препарата и кардиотоксическим эффектом: при дозе до 500 мг/м² выраженные проявления кардиотоксического действия обычно отсутствуют, в то время как при дозе свыше 600 мг/м² токсическое влияние на сердечно-сосудистую систему регистрируется у 30% больных (J. Gottlib, 1973). Установлено, что адриамицин может вызвать 2 типа изменений деятельности сердечно-сосудистой системы: 1) боли в области сердца, аритмии и электрокардиографические изменения, не сопровождающиеся развитием хронической сердечной недостаточности, носящие обратимый характер и не ведущие к смертельному исходу; 2) развитие хронической сердечной недостаточности, прямо связанное с дозировкой препарата и имеющие необратимый характер с возможной гибелью больных.

В клинике Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР адриамицин был применен при лечении 22 больных, причем использовались наименее токсичные режимы (курсовая доза 90—135 мг/м² в течение 3 дней, интервал между курсами 3 недели, суммарная доза до 450 мг/м²). Изменения электрокардиограммы возникли у 7 из 22 больных, т. е. в 32%, токсический миокардит развился у 1 больной. Необратимых смертельных осложнений мы не наблюдали ни разу, что, по-видимому, связано с использованием мало токсичного режима.

При изучении нового отечественного антибиотика карминомицина также, как адриамицин, относящегося к группе антрациклинов, изменения электрокардиограммы, характерные для той или иной степени нарушений коронарного кровообращения, были зарегистрированы у 6 из 20 больных (30%); у 2 больных в конце курса лечения более выраженными стали электрокардиографические признаки дистрофических изменений миокарда диффузного характера и у 1 больного на электрокардиограмме появились изменения, свидетельствующие о нарушении электролитного баланса.

Сведения о токсическом влиянии противоопухолевых препаратов на гемодинамику и функцию почек весьма противоречивы. Наряду с представлением об отсутствии существенных изменений в функциональном состоянии мочевыделительной системы при применении терапевтических доз противоопухолевых препаратов (С. Ю. Юшко, 1970), имеются сведения о деструктивных изменениях паренхимы почек больных, погиб-

ших в разные сроки после проведенной химиотерапии, и единичные сообщения о развитии почечной недостаточности в процессе противоопухолевой химиотерапии (В. А. Тилайне, 1968; Я. В. Христов, 1969; Р. Т. Condit et. al., 1969). В нашей клинике изучались гемодинамика и функция почек у 63 больных с различными солидными опухолями внепочечной локализации в процессе лечения циклофосфаном, 5-фторурацилом и блеомицином. Препараты использовались в обычных терапевтических дозах.

Поскольку известно, то на основании общепринятых клинико-лабораторных данных (клиническая картина, результаты общего анализа мочи, уровень остаточного азота в сыворотке крови) нельзя судить о функциональном состоянии почек, то, наряду с определением величины клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину и исследованием пробы Зимницкого, нами в качестве основного метода исследования использован метод комплектной радиоизотопной диагностики. Он включает в себя одновременное исследование функционального состояния каждой почки отдельно методом радиоизотопной ренографии и определение эффективного почечного кровотока с I-131-гишураном.

Нарушение функции почек в процессе химиотерапии отмечено у 36% больных, однако оно, как правило, было умеренно выраженным и носило обратимый характер.

Следует отметить, что улучшение функции почек у 3 больных, леченных циклофосфаном, по-видимому, связано с эффектом лечения. Одновременно у них клинически отмечено увеличение суточного объема мочи. В этой же группе у 5 больных из 18 после проведенного лечения функция почек ухудшилась, что можно связать с токсическим влиянием препарата на почку, поскольку до лечения у 4 из 5 функция почек не была изменена.

Во второй группе больных, получавших 5-фторурацил, деятельность почек нормализовалась у 3 больных, у которых незадолго до применения противоопухолевой терапии была запоротомия. При операции у всех трех больных, помимо распространенного рака желудка, были выявлены метастазы в забрюшинные лимфоузлы. Улучшение секреторно-экскреторной деятельности почек можно отнести в данном случае за счет эффекта лечения, повлекшего к временному уменьшению забрюшинных опухолевых образований. В этой же группе у 10 больных из 25 отмечено ухудшение суммарной деятельности почек, выявленное с помощью радиоизотопного метода. При этом у 5 больных к началу лекарственной терапии функция почек уже была нарушена.

В группе больных, леченных блеомицином, улучшение функции почек выявлено у 3 больных. Это больные, леченные с выраженным клиническим эффектом. Можно предположить, что улучшение функции почек в данном случае произошло вследствие уменьшения опухолевой интоксикации. Вместе с тем блеомицин вызвал нарушение суммарной функции почек у 8 больных, у 5 из которых деятельность почек не была нарушена к началу лечения.

При изучении функционального состояния печени были использованы следующие биохимические тесты: определение общего белка, белковых фракций, мочевины, щелочной фосфатазы, билирубина, трансаминаз, тимоловой пробы, проводимые до начала лечения, в середине курса и после окончания курса терапии, а также через 1—1,5 месяца после окончания курса лечения.

Метод радиоизотопной диагностики включал гамма-гепатографию с введением бенгал-роз 1—131, основанную на использовании рутинного метода съема информации при определении поглотительно-экскреторной функции печени с интерпретацией результатов на базе математического моделирования.

Гамма-гепатографические исследования проводились до начала лечения, непосредственно после окончания курса противоопухолевой терапии и через 1—1,5 месяца после ее окончания.

Функциональное состояние печени изучалось у 20 больных, получавших фторафур в курсовой дозе 20,0—40,0; у 20 больных, лечившихся комбинацией циклофосфана с нитрометилмочевинной (курсовая доза циклофосфамида в среднем 3,8 г, нитрозометилмочевины 2,2 г); а также у 9 больных в процессе лечения L-аспарагиназой (курсовая доза от 50.000 до 280.000 ЕД); у 9 — в процессе терапии карминомицином (курсовая доза 30—75 мг) и у 11 — в процессе лечения адриамицином (курсовая доза 150 мг).

Оценивая полученные результаты, следует отметить прежде всего, что биохимические показатели функционального состояния печени практически не менялись в процессе химиотерапии фторафуром, а также после лечения циклофосфаном с нитрозометилмочевинной. При лечении L-аспарагиназой отмечалось нарушение белково-синтезирующей функции печени, выражавшееся в снижении уровня альбуминов у всех больных, а глобулиновых $\alpha_1\alpha_2\beta$ фракций в 64,4%. Снижение количества альбуминов и повышение γ -глобулинов после лечения карминомицином, а также повышение уровня щелочной фосфатазы наблюдалось во всех случаях исследований.

Лучшим методом исследования функционального состояния печени оказалась гамма-гепатография с бенгал-роз 1—131, проводившаяся на многоканальной радиометрической сцинтилляционной установке «ГАММА». По данным гамма-гепатографии, ни один из изучаемых препаратов, примененных в терапевтических дозах, не вызывал глубоких необратимых нарушений функции печени, более того у 34 больных из 69, т. е. у половины, после окончания химиотерапии показатели функционального состояния печени улучшились. Чаще всего это улучшение отмечалось при лечении фторафуром больных с исходными изменениями показателей поглотительно-экскреторной функции печени. Несколько реже такое улучшение отмечено у больных в процессе лечения циклофосфамидом с нитрозометилмочевинной, адриамицином. В то же время у половины больных, леченных L-аспарагиназой, было отмечено ухудшение показателей функции печени.

Развитие опухолевого процесса в организме в настоящее время неизбежно связывается с изменениями иммунных систем организма, с нарушением его аутоиммунных процессов. Экспериментальные и клинические наблюдения показали, что по мере прогрессирования опухолевого процесса происходит угнетение естественного иммунитета больного. Лекарственные методы лечения, подавляя опухолевой рост, влияют в то же время и на неспецифический иммунитет как гуморальной, так и клеточной природы. Известно, что терапевтическая активность препаратов в дозах, эффективных против опухоли, может снижаться, если эти препараты угнетают так называемую «защиту хозяина». В зависимости от состояния реактивности организма эффективность лекарственного лечения может возрасти или, наоборот, снизиться. В то же время несомненно, что эффективность лекарственной терапии и степень ее воздействия на иммунологическую реактивность зависит от многих факторов: вида химиопрепарата, его дозы, режима введения, побочных явлений.

Мы изучали влияние лечебных курсов циклофосфана, фторафура, 5-фторурацила и блеомицина на состояние неспецифического иммунитета у 55 больных солидными опухолями различных локализаций: рак желудочно-кишечного тракта — у 26, рак легкого — у 22, рак молочной железы — у 6, прочие — у 12 больных. Химиотерапия проводилась в стандартных дозах до появления первых признаков токсикоза. Возраст больных составлял от 25 до 73 лет. Большинство (44) были в возрасте свыше 40 лет.

Оценка состояния иммунитета производилась по результатам реакции бласттрансформации лимфоцитов *in vitro*, кожной реакции с замедленной гиперчувствительностью к тубер-

культуру и исследованию фагоцитарной активности РЭС с помощью радиоактивного коллоидного золота.

Постановка этих проб осуществлялась до начала химиотерапии и непосредственно после ее окончания. Результаты первого опыта служили контролем для данного больного, основой для суждения о динамике клеточного иммунитета в процессе химиотерапии.

Реакция бласттрансформации ставилась по стандартной методике. Из 16 больных, леченных циклофосфаном, снижение процента бластных клеток произошло у 14, а незначительное повышение их — у 2 больных. Таким образом, отмечена тенденция к угнетению процесса бластообразования (различия статистически достоверны). Из 14 больных, леченных фторафуром, угнетение бластообразования произошло у всех больных. 5-фторурацил получали 17 больных. Из них только у 3 больных произошло снижение показателей бласттрансформации, у 14 больных процент бластов после лечения стал выше, чем до лечения (данные статистически достоверны). Снижение процента бластов при лечении 8 больных блеомицином отмечено у 6 из них ($p=0,05$).

Колебание процента бластных клеток после курса лечения по сравнению с контролем отражает по существу динамику клеточного иммунитета. А это, в свою очередь, обусловлено, по-видимому, состоянием иммунокомпетентности малых лимфоцитов.

Кожные пробы с туберкулином ставились в разведении 100%, 24%, 5%, 1% до начала химиотерапии и непосредственно после окончания. Результаты реакции оценивались через 24 и 48 часов. Положительной реакцией считалось появление папулы и гиперемии диаметром 5 мм и более через 48 часов. Из 30 больных, реагирующих на туберкулин у 16 произошло угнетение ответа. Это может свидетельствовать о снижении клеточно-опосредованного иммунитета у больных вследствие химиотерапии. Данное положение в большей мере касается больных, получавших циклофосфан, блеомицин (таблица 2).

Радиоизотопное исследование функционального состояния РЭС проводилось по методике, разработанной в лаборатории радиоизотопной диагностики Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. Оно заключалось в определении коэффициентов кинетики (скорости) перехода радиоактивного коллоидного золота из кровяного русла в РЭС печени, селезенки и всего тела (костный мозг, лимфоузлы, кожа).

В таблице 3 сопоставлены данные динамики показателей реакции бласттрансформации и кожных туберкулиновых проб у больных в процессе химиотерапии.

Реакция замедл

Наименование
препарата

Циклофосфан
Фторафур
5-фторурацил
Блеомицин

ИТОГО

Изменение показат
про

Препарат	С
	Р Б
Циклофосфан	87,
Фторафур	100
5-фторурацил	18
Блеомицин	75

При анализе
после его окон
величение скорос
чки при приме
ультатам реак
проб.

При применен
также наметилас
ия изотопа, что м
онального состо
Приведенные
реактивности в
трактоваться ка

Таблица 2
Реакция замедленной гиперчувствительности с туберкулином

Наименование препарата	Колич. б-ных	Туберкулиновые пробы до лечения			Туберкулиновые пробы после лечения		
		отриц.	полож.	выраж.	угнетение	возрастание	бездинамики
Циклофосфан	16	5	11	1	8	1	2
Фторафур	14	6	8	2	3	2	3
5-фторурацил	17	11	6	3	2	—	4
Блеомицин	8	3	5	—	3	1	1
ИТОГО	55	25	30	6	16	4	10

Таблица 3

Изменение показателей реакции бласттрансформации и туберкулиновых проб после химиотерапии (% больных)

Препарат	Снижение		Без динамики		Возрастание	
	Р Б Т	туберк. пробы	Р Б Т	туберк. пробы	Р Б Т	туберк. пробы
Циклофосфан	87,5	73	—	18	12,5	9
Фторафур	100	37,5	—	37,5	—	25
5-фторурацил	18	33,5	—	66,5	82	—
Блеомицин	75	60	—	20	25	20

При анализе коэффициентов кинетики до начала лечения и после его окончания выявлено статистически достоверное увеличение скорости поглощения изотопа РЭС печени и селезенки при применении 5-фторурацила, что соответствует результатам реакции бласттрансформации и туберкулиновых проб.

При применении циклофосфана, фторафура и блеомицина также наметилась тенденция к увеличению скорости поглощения изотопа, что может свидетельствовать об улучшении функционального состояния РЭС.

Приведенные данные показывают, что изменение иммунореактивности в процессе химиотерапии не может однозначно трактоваться как иммунодепрессия.

В заключение мы хотели бы отметить, что в настоящее время возникающие изменения функции печени и почек не ограничивают возможности химиотерапии современными противоопухолевыми препаратами, в то время как функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при применении некоторых противоопухолевых антибиотиков нередко являются основным токсическим проявлением, ограничивающим возможности применения этих препаратов. Однако с созданием новых препаратов эти соотношения могут измениться и поэтому особенно важным представляется изучение различных сторон функционального состояния организма в процессе противоопухолевой химиотерапии. Необходимо использование определенного минимального набора функциональных тестов во время I фазы клинического испытания новых противоопухолевых препаратов, когда изучается в основном токсичность этих препаратов. Однако не менее важным представляется изучение функционального состояния органов и систем организма и на более поздних этапах клинического изучения этих препаратов.

Особо следует отметить важность изучения показателей состояния иммунитета для отработки оптимальных режимов применения противоопухолевых препаратов.

ПОБОЧ ПРИ К

А. И. ПИРО
В. В. СТА

Химиотерапия
ратами сопровож
мунодепрессии
и других синдромо
нии алкилирую
торения и функ
франном лече
авляется вопро
рации, на час
льность.
Побочные эф
лении изучены
и компонент та
ьзованы цикл
терапии пров
возможность изу
сти течения пос
развивающихс
ением различ
До, во время
и оза по пок
тескому составу
крови и фиб
и некоторые ст
ио-выделите
1127

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ

А. И. ПИРОГОВ, А. Х. ТРАХТЕНБЕРГ, И. И. СОКОЛОВА,
В. В. СТАРИНСКИЙ, Ф. А. БЕРГУТ, И. Н. БАТИНОВ,
Е. Н. ТРУБНИКОВА

Химиотерапия современными противоопухолевыми препаратами сопровождается токсическими проявлениями в виде иммунодепрессивного, костно-мозгового, геморрагического и других синдромов. Наиболее частым осложнением при применении алкилирующих препаратов является угнетение кроветворения и функциональной деятельности печени. При комбинированном лечении очень важным и принципиальным представляется вопрос о влиянии химиотерапии, проведенной до операции, на частоту послеоперационных осложнений и летальность.

Побочные эффекты химиотерапии при комбинированном лечении изучены у 310 больных раком легкого. Как лекарственный компонент такого лечения в 88,5% наблюдений были использованы циклофосфан и тиофосфамид. У 177 больных химиотерапия проведена в предоперационном периоде, что дало возможность изучить побочные токсические реакции, особенности течения послеоперационного периода, характер и частоту развивающихся осложнений и их возможную связь с применением различных противоопухолевых препаратов.

До, во время и после химиотерапии изучалось состояние гемопоэза по показателям периферической крови и морфологическому составу костного мозга, функции системы свертывания крови и фибринолиза, функции печени (пигментный обмен, некоторые стороны регуляции белкового обмена, поглочительно-выделительная функция).

Малые разовые дозы тиофосфамида в подавляющем большинстве случаев не вызывали существенного поражения костно-мозгового кроветворения. После малых разовых доз циклофосфана почти в половине случаев развивалась лейкопения, однако она не была глубокой (не ниже 3000 в мм³).

Повышенные разовые дозы циклофосфана в 92% случаев сопровождались выраженной лейкопенией, требующей гемостимулирующей терапии. Число ядросодержащих элементов в костном мозге у этих больных в период лейкопении уменьшалось. Резервные возможности гранулопоэза в этот период, по данным пирогеналовой пробы, были значительно снижены.

Восстановление показателей белой крови происходило не ранее чем через две недели после завершения курса лечения, а при больших разовых дозах циклофосфана, как правило, к 15—16 дням, а иногда позднее.

Применение протектора цистафоса, не снижая частоты и глубины лейкопении, повышало количество делящихся элементов в костном мозге.

Динамика активности системы свертывания крови и фибринолиза была изучена также при малых и больших разовых дозах противоопухолевых препаратов. Среди многих показателей коагулограммы внимание было сосредоточено на динамике основных гуморальных компонентов, определяющих уровень функциональной активности свертывающих и противосвертывающих механизмов: содержания фибриногена, гепарина, уровня фибринолитической активности.

Оказалось, что малые дозы алкилирующих препаратов вызывали преходящее (в течение 10—12 дней) снижение концентрации фибриногена и содержания свободного гепарина. Активность фибринолиза не подавлялось, несмотря на некоторое повышение уровня ее ингибитора. Введение небольших разовых доз без применения средств защиты сопровождалось нарастанием концентрации фибриногена, сочетающимся с подавлением активности фибринолиза. Использование при больших разовых дозах циклофосфана средств защиты (цистафос или зимозан) вело к тому, что динамика показателей активности свертывания и фибринолиза была такой же, как и при введении малых разовых доз этого препарата.

В период снижения концентрации фибриногена углублялись признаки диспротеинемии за счет дальнейшего уменьшения содержания абсолютного количества альбуминов.

Выявленные сдвиги в функции свертывания крови дают основание считать, что подавление в процессе химиотерапевтического лечения фибриногено- и гепаринообразования, наряду с другими лабораторными показателями, служит прежде всего одним из признаков преходящего нарушения функции печени.

Сопоставление функции системы свертывания и фибринолиза после химиотерапии в группах больных, перенесших оперативное вмешательство без осложнений и с осложнениями в послеоперационном периоде, обнаружило, что гнойно-воспалительные осложнения чаще возникали и тяжелее протекали у больных со значительным снижением концентрации фибриногена, сочетающимся с депрессией или избыточной активностью фибринолиза. В то же время, не вызывая повышения концентрации фибриногена и значительного напряжения функции фибринолиза, предоперационная химиотерапия не создавала предпосылок для послеоперационных тромбоэмболических осложнений. Если последние и возникали у больных, оперированных во время второго этапа комбинированного лечения, то не чаще, чем вообще при хирургическом лечении рака легкого.

В состоянии поглотительно-выделительной функции печени на всех этапах комбинированного лечения отмечена прямая зависимость степени ее угнетения от величины разовой и суммарной доз химиопрепарата: химиотерапия повышенными разовыми дозами циклофосфана вызывала более значительное угнетение поглотительно-выделительной функции. Наряду с этим химиотерапия в IV стадии заболевания сопровождалась большим угнетением функционального состояния печени, чем у больных III стадии в одинаковых условиях (равная общая доза препарата и одинаковая частота введения).

Следует отметить, что наибольшие изменения поглотительно-выделительной функции печени отмечены в течение первой недели после введения циклофосфана, в более отдаленные сроки гепатографические показатели восстанавливались до исходного уровня. Этот факт имеет определенное значение при выборе оптимального срока хирургического вмешательства после предоперационной химиотерапии. Кроме того, относительно быстрое восстановление измененных гепатографических показателей свидетельствует о том, что химиотерапия в применяемой методике не приводит к стойким изменениям функционального состояния печени.

Данные гепатографии позволяют рекомендовать этот тест для изучения побочного влияния химиотерапевтических препаратов на больных раком легкого.

При изучении послеоперационных осложнений при комбинированном лечении естественной контрольной группой являлись больные, которые в те же годы лечились только хирургическим методом или получали противоопухолевые препараты после операции, в отдаленные сроки, когда химиотерапия уже не могла оказать влияния на течение послеоперационного периода.

После 739 операций по поводу рака легкого послеоперационные осложнения возникали у 209 (28,3%) больных. При этом у больных, которым до операции проводилась химиотерапия, они наблюдались в 25,5%, а без предоперационной химиотерапии — в 29,1% случаев (табл. 1). Таким образом, предоперационная химиотерапия не увеличивает общего числа послеоперационных осложнений.

Таблица 1

Основные осложнения после операций на легких по поводу рака

Характер осложнений	Группы больных			
	с предоперационной химиотерапией — 177 больных		без предоперационной терапии — 562 больных	
	число с осложнениями	%	число с осложнениями	%
Пневмония	8	4,5	38	6,7
Сердечно-сосудистая недостаточность	9	5,0	29	5,1
Бронхиальный свищ	13	7,3	32	5,6
Эмпиема плевральной полости	5	2,7	12	2,1
Тромбоэмболия легочной артерии и др. сосудов	2	1,2	9	1,6
Прочие	8	4,5	44	7,8
Всего:	45	25,5	164	29,1

Применение до операции противоопухолевых препаратов способствует некоторому увеличению гнойных осложнений: при циклофосфате бронхиальные свищи и эмпиемы плевры наблюдались у 7,3%, а при тиофасфамиде — у 11,9% больных. Важно отметить, что бронхиальные свищи обычно развивались на фоне лейкопении. Следует полагать, что и лейкопения у этих больных, и одновременное снижение репаративных процессов являются факторами, способствующими возникновению этих осложнений. Из 85 больных, которым тиофосфамид вводился до операции, у 22 (25,9%) возникла лейкопения, причем у 16 — в послеоперационном периоде.

Хотя у этих больных до операции были нормальные показатели количества лейкоцитов, однако у всех наблюдалось снижение лейкоцитарной реакции на операционную травму, иногда она отсутствовала или же была парадоксальной, т. е. число лейкоцитов было ниже, чем до операции.

у больных с лейкопенией, возникшей до операции, несмотря на повышение количества лейкоцитов в первые дни после оперативного вмешательства (иногда до 12—14 тыс. в мм³), в последующем лейкопения возникала вновь. Следует отметить, что у всех больных, которым перед операцией проводилось лечение тиофосфамидом, в послеоперационном периоде, как правило, показатели числа лейкоцитов были сдвинуты в сторону малых цифр, а размах колебаний их количества был сужен.

Отсутствие лейкоцитарной реакции или парадоксальная реакция на операционную травму, по нашим наблюдениям, являются плохим прогностическим признаком. Его следует рассматривать как серьезный сигнал, указывающий на возможность развития на фоне таких изменений различных послеоперационных гнойных осложнений. Следует отметить, что при резко выраженной лейкопении плохим прогностическим признаком является не столько общее количество лейкоцитов, сколько нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение форменных элементов белой крови с относительным уменьшением лимфоцитов.

Таким образом, после химиотерапии тиофосфамидом необходимо более осторожное назначение на операцию больных, у которых наблюдалась лейкопения. Они нуждаются в особенно тщательной подготовке, до стойкой нормализации количества лейкоцитов периферической крови и внимательном наблюдении за их состоянием в послеоперационном периоде. При тенденции к снижению после предоперационной химиотерапии числа лейкоцитов больных на операцию следует назначать с интервалом не менее трех недель, а послеоперационное применение тиофосфамида можно начинать в сроки не ранее 15—21 дня, когда возникновение гнойных осложнений, в особенности несостоятельности культи бронха, маловероятно.

Подчеркивая значение лейкопении при послеоперационной химиотерапии как одного из основных показателей снижения регенераторных возможностей организма больного, следует отметить, что предоперационное применение цитостатиков повышает требование не только к тщательной подготовке к операции, соблюдению необходимых интервалов, но и к выполнению операции с сохранением всех современных принципов обработки культи бронха.

Хотя у 72,4% больных во время и непосредственно после предоперационной химиотерапии тиофосфамидом лейкопения не было и абсолютное большинство из них благополучно перенесли операцию и послеоперационный период, тем не менее у всех больных, даже при полном благополучии, возможно снижение лейкоцитарной реакции на операционную травму.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Л. В. МОРОЗ, В. К. КАЧАЛОВ

Применяющаяся в настоящее время комбинированная химиотерапия злокачественных новообразований значительно улучшила результаты лечения больных. Появилась реальная возможность добиться ощутимых объективных результатов там, где отдельный противоопухолевый препарат оказывался малоэффективным. Первые успехи комбинированной химиотерапии опухолей послужили стимулом для поиска новых эффективных комбинаций противоопухолевых соединений. В последнее время имеется большое число публикаций об эффективном использовании комбинированной химиотерапии.

Вопрос о побочном действии комбинированной химиотерапии освещен в литературе недостаточно. Между тем составление комбинаций противоопухолевых веществ должно осуществляться с учетом возможной суммации токсического действия.

В настоящем сообщении представлены материалы по побочному действию некоторых комбинаций противоопухолевых веществ, применявшихся при лечении 800 больных злокачественными новообразованиями в отделении химиотерапии Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР.

Комбинации включали препараты из разных групп противоопухолевых веществ, имеющих различный механизм действия. Как правило, подбор комбинаций лекарств осуществлялся эмпирически. На первых этапах развития комбинированной химиотерапии старались максимально снизить разовые дозы противоопухолевых веществ. В последующем выяснилось, что

разовые дозы лекарств в комбинации могут быть такими же, как при использовании одного препарата.

Анализируя материал комбинированного лекарственного лечения онкологических больных, мы старались ответить на вопрос, в чем состоит рациональный подход при подборе тех или иных противоопухолевых препаратов, каковы пути снижения побочного общетоксического действия лекарств при сохранении выраженного терапевтического действия.

Так, при использовании трех антиметаболитов — 5-фторурацила, метотрексата и 6-меркаптопурина — было установлено, что 70% больных перенесли половину курсовой дозы 5-фторурацила и 6-меркаптопурина и $\frac{1}{4}$ курсовой дозы метотрексата при умеренных общетоксических явлениях, а объективный клинический эффект существенно превышает таковой при введении каждого препарата в отдельности. Основной побочной реакцией при этом является диарея, которая наблюдалась у 50% больных, и лейкопения (37% случаев). Учитывая то обстоятельство, что в комбинации использованы более низкие суммарные дозы вещества, можно думать о суммации общетоксического действия на слизистую желудочно-кишечного тракта и костно-мозговое кроветворение.

Более ярким примером может служить комбинация винкристина, дактиномицина и нитрозометилмочевины, применяемая для лечения больных диссеминированной меланомой. При этом выраженный объективный эффект (вплоть до полного исчезновения опухоли) наблюдается у половины леченых больных. Каждый препарат в отдельности при этом заболевании не способен дать более 15—19 частичных ремиссий.

Основным общетоксическим проявлением при использовании этой комбинации являются тошнота и рвота, которые наблюдаются у 70% больных. Необходимо, однако, подчеркнуть, что в этой комбинации больные получали половину или $\frac{1}{4}$ часть курсовой дозы винкристина и дактиномицина и $\frac{1}{4}$ или часть курсовой дозы нитрозометилмочевины. Сколько-нибудь выраженного влияния на гемопоез при этом отмечено не было.

Обе комбинации противоопухолевых веществ наглядно иллюстрируют выраженное улучшение терапевтического эффекта без существенного усиления общетоксического действия. В то же время побочные реакции, характерные для определенной группы веществ или отдельных препаратов, сохраняли свою выраженность в комбинации, ограничивая увеличение суммарных доз. При планировании новых комбинаций противоопухолевых соединений следует, вероятно, стремиться к снижению суммарной дозы или уменьшению интенсивности режима введения того препарата, который наиболее существенно

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ БРОНХОГЕННОГО РАКА

И. В. КАСЬЯНЕНКО, Н. Н. АПЛЕТОВА, А. Т. ОМЕЛЬЧЕНКО,
В. М. ПИВНЮК, Е. Л. ЕРУСАЛИМСКИЙ

С целью повышения эффективности лекарственного лечения больных раком легкого в последние годы предпринимаются попытки одновременного использования нескольких цитостатических препаратов — так называемая полихимиотерапия. Этот метод является перспективным, однако изучен он недостаточно. Так, крайне малочисленны и разноречивы сведения об осложнениях, развивающихся в процессе полихимиотерапии. В то же время боязнь осложнений от совместного применения нескольких цитостатиков препятствует внедрению полихимиотерапии в клиническую практику.

Нами изучены результаты лекарственного лечения и возникающие в процессе его осложнения у 145 больных раком легкого III—IV стадии в возрасте от 40 до 82 лет (см. таблицу). По характеру проводимой терапии больных разделили на три группы. Больные первой группы получали одновременно два препарата: алкилирующий цитостатик циклофосфан с одним из антиметаболитов — метотрексатом или 5-фторурацилом. Больные второй группы лечились одновременно тремя препаратами: циклофосфаном, метотрексатом и 5-фторурацилом или винбластином — препаратом растительного происхождения. Больные третьей группы также получали три препарата: алкилирующий препарат тиофосфамид в сочетании с метотрексатом и винбластином. Назначая препараты в таких сочетаниях, мы исходили из некоторых их различий как в механизме действия на опухоль, так и в относительной избирательности токс-

сического влияния. Суммарные дозы препаратов составляли: циклофосфана — 4—6,0, тиофосфамида — 100—140 мг, метотрексата — 40—60 мг, 5-фторурацила — 3—4,0, винбластин — 30 мг. У больных второй и третьей групп цитостатическая терапия проводилась на фоне перорального применения преднизолона по 20 мг ежедневно, суммарно — 500—600 мг.

О результатах лечения и осложнениях его судили по динамике клинико-лабораторных, рентгенологических данных и показателей электрокардиографии.

У части больных изучалось костномозговое кроветворение путем исследования костномозгового пунктата, состояние слизистой желудка с помощью морфологического и гистохимического исследования гастробиопсионного материала, а также влияние химиотерапии на выделительную функцию почек с помощью гиппурана, меченного J^{31} .

Проведение химиотерапии сопровождалось у больных различными осложнениями, характер и частота которых показаны в таблице.

Как видно из таблицы, различные осложнения наблюдались у $48,9 \pm 5,2\%$ больных, получавших одновременно три цитостатических препарата, и у $39,2 \pm 6,91\%$ больных, леченных двумя препаратами.

Следует отметить, что при сочетании циклофосфана (тиофосфамида) с метотрексатом и винбластином чаще отмечались поражения кроветворной ткани, а при сочетании циклофосфа-

Таблица 1

Осложнения лекарственной терапии у больных раком легкого

№ гр	Вид лечения (препараты)	Число больных	Число больных с осложн.	Побочные явления						
				тошнота, рвота	стоматит	лейкопения	цистит	аллопеция	ухудшение ЭКГ	лечение прекращ.
I	Циклофосфан метотрексат (5-фторурацил)	51	20	14	1	6	1	1	4	3
II	Циклофосфан метотрексат винбластин (5-фторурацил)	51	25	17	2	11	1	1	4	5
III	Тиофосфамид метотрексат винбластин	43	21	15	1	10	3	1	3	4
	Всего	145	66	46	4	27	3	3	11	12

на с двумя антиметаболитами: метотрексатом и 5-фторурацилом — поражение органов пищеварения, особенно у больных с отягощенным анамнезом.

В периферической крови обследованных больных раком легкого III—IV стадии до лечения иногда наблюдалось не-большое снижение количества эритроцитов, гемоглобина и умеренный лейкоцитоз из-за увеличения количества нейтрофильных лейкоцитов. В то же время анализ миелограмм существенных изменений не показал. Наблюдалось лишь незначи-тельное снижение костномозгового индекса нейтрофилов за счет уменьшения числа более молодых форм. В периферичес-кой крови больных в процессе лечения и особенно после него наблюдалась умеренная лейкопения, главным образом, из-за снижения абсолютного количества нейтрофилов.

Число лейкоцитов у больных, леченных тиофосфамидом с метотрексатом и винбластином, снизилось в среднем на 42%, а при применении циклофосфана в том же сочетании — на 51%. При этом, главным образом, уменьшилось абсолютное количе-ство нейтрофильных лейкоцитов с 4193 до 2285 и с 5345 до 2298 соответственно, тогда как соотношение их в лейкограмме поч-ти не изменилось. Наряду с этим наблюдается относительное увеличение лимфоцитов, абсолютное же их количество не-сколько уменьшается. Существенных изменений красной крови у больных обеих групп не выявлено.

В костном мозге этих больных наблюдалось умеренное уг-нетение миелопоэза, более выраженное при сочетании тиофос-фамида с метотрексатом и винбластином. Количество миело-кариоцитов у больных этой группы снижалось на 37%, мегака-риоцитов на — 53%. Отмечалось уменьшение числа промиело-цитов, миелоцитов, юных и палочкоядерных клеток в среднем на 45, 43, 49 и 16% соответственно. При этом число сегменто-ядерных клеток увеличивалось в среднем на 40%, что свиде-тельствовало об ускорении созревания молодых форм грану-лоцитарного ряда. Наряду с уменьшением количества элемен-тов гранулоцитарного ряда, в костном мозге возрастало про-центное содержание лимфоидных и моноцитарных форм.

Особенностью костного мозга больных, леченных цикло-фосфаном с метотрексатом и винбластином, было некоторое раздражение красного ростка. В пунктатах костного мозга этих больных увеличивалось количество базофильных и поли-хроматофильных эритробластов на 44 и 34% соответственно при уменьшении общего числа ядерных элементов костного мозга на 37%, что соответствует результатам наших экспери-ментальных исследований.

В целом угнетение костномозгового кроветворения у боль-шинства больных, получавших лечение по обеим схемам, было

выражено нерезко и, как правило, не мешало проведению полного курса лечения. Только у отдельных больных наблюдалось резкое угнетение миелопоэза с отсутствием гранулоцитарного резерва.

Для уточнения генеза осложнений, возникающих со стороны желудочно-кишечного тракта при полихимиотерапии больных раком легкого, нами изучено морфологическое и гистохимическое состояние слизистой желудка. Биопсийный материал окрашивался гематоксилином и эозином; по ван Гизону, ставилась ШИК-реакция по Мак-Манусу, метакромазия с толундиновым синим, применялась окраска по Риттеру и Олесону, Браше и Фельгену.

Результаты исследований показали, что у части больных раком легкого III—IV стадии был выявлен хронический гастрит на различных стадиях развития.

После полихимиотерапии резко нарастала степень выраженности сосудистой реакции, увеличивались отек и дистрофия, чаще белкового характера. Уменьшалось содержание ДНК в ядрах и РНК в цитоплазме клеток эпителия, и наряду с последним увеличивалось количество пиронинофильных веществ в строме и в цитоплазме. Содержание мукополисахаридов в элементах слизистой оболочки уменьшалось. Все это свидетельствовало о снижении интенсивности синтеза ДНК, РНК, мукополисахаридов, усилении дистрофии и, следовательно, об ухудшении функции железистого аппарата слизистой желудка под влиянием полихимиотерапии.

Для уточнения генеза описанных изменений нами в хроническом опыте на собаках с фистулами фундального и пилорического отделов желудка изучалось влияние 5-фторурацила, тиотэфа и циклофосфана на функциональное состояние желудка. Перечисленные препараты вызывали у животных усиление секреторно-моторной деятельности желудка, сохраняющееся до 3—6 месяцев. Эти наблюдения подтверждались морфологическими и гистохимическими изменениями слизистой желудка.

Для оценки функционального состояния почек больным проводилась радиоизотопная ренография с гиппураном, меченым J^{131} по общепринятой методике.

Кроме ренографии, всем больным проводились общие клинические и биохимические исследования мочи и крови: суточного диуреза и концентрационной способности почек, мочевины и остаточного азота крови, клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции по эндогенному креатинину.

Проведенные исследования показали, что у больных раком легкого III—IV стадии функция почек несколько нарушена. Анализ полученных ренограмм позволил выявить характерные изменения. Изменения функции почек были, как правило,

двухсторонними и обычно одинаково выраженными в обеих почках. Ренограммы имели вид пологих кривых с мало выраженным или полностью отсутствующим пиком максимальной концентрации изотопа и полого снижающейся экскреторной фазой.

При этом выделительная фаза была нарушена более резко, чем секреторная. Время полувыведения изотопа у этих больных удлинялось с 8 до 14 минут, минутная экскреция — с 20,6 до 14,3 имп/мин. по сравнению с контрольной группой.

В то же время клинических проявлений нарушения функции почек не отмечалось. Показатели остаточного азота и мочевины крови оставались в большинстве случаев в пределах нормы, редко незначительно ее превышая. Канальцевая реабсорбция не была нарушена, клубочковая фильтрация у большинства больных была незначительно снижена.

После проведенной полихимиотерапии ренографические показатели изменялись в зависимости от полученного клинического эффекта. В тех случаях, когда лечение давало эффект, нами выявлено некоторое улучшение ренографических показателей. Время полувыведения изотопа уменьшалось с 14,3 до 11,2 имп/мин, а минутная экскреция увеличивалась с 14,3 до 18,6 имп/мин. Однако полной нормализации ренограмм после лечения не наблюдалось.

В случаях, где клинического эффекта достичь не удавалось, ренографические показатели оставались прежними. При дальнейшем же прогрессировании опухолевого процесса отмечалось еще большее удлинение времени максимальной концентрации изотопа в почках и увеличение времени его полувыведения. В ряде случаев это сопровождалось появлением в моче белка и эритроцитов.

Ухудшение венозного кровообращения, подтвержденное электрокардиографически, отмечалось, как правило, у больных, страдавших ранее заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Нами не выявлено существенной связи между частотой осложнений и возрастом больных: они наблюдались сравнительно одинаково часто у больных в возрасте 40—50, 60 лет и старше. Не было корреляции между непосредственной эффективностью лечения и осложнениями, возникающими в процессе его проведения.

Осложнения, развившиеся в процессе лечения, удавалось, как правило, купировать путем временного перерыва в лечении, назначением гемостимулирующей, десенсибилизирующей, антибактериальной и кардиальной терапии. Только у небольшого числа больных эти осложнения вынудили прекратить лечение. Эти данные дали нам право прийти к заключению, что

осложнения полихимиотерапии в применяемых нами дозах и сочетаниях антибластических препаратов, как правило, не препятствуют ее проведению.

ПОБОЧНОЕ Д

Основной за
является полная
ственно возмож
ется максималь
дится к выбору
их в наибольши
сочетаний и зна
тости курса леч
напевтических у
ельный рост чи
действием проти
ю, поскольку на
иво, лейкозным с
Наш опыт пр
стрым лейкозом
го лекарстве
в 100% случаев.
ической картин
ельных групп б
очно, зависят от
Приведенные
личности отдел
ерапии, в част
б. бомицина п
истина, о явл
ислении гро

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЛЕЙКОЗОВ

Ю. И. ЛОРИЕ, Н. В. ХВАТОВА

Основной задачей современной противолейкозной терапии является полная ликвидация патологического процесса. Единственно возможным путем осуществления этой задачи считается максимальная интенсификация терапии. Реально это сводится к выбору наиболее активных препаратов, использованию их в наибольших дозах, широкому применению лекарственных сочетаний и значительному удлинению общей продолжительности курса лечения. Наряду с достижением несомненных терапевтических успехов, эта тактика принесла с собой и значительный рост числа осложнений, обусловленных побочным действием противолейкозных препаратов. Это и не удивительно, поскольку наличие побочного действия присуще всем противолейкозным средствам (табл. 1).

Наш опыт применения интенсивной терапии 200 больным острым лейкозом показал, что те или иные проявления побочного лекарственного действия имеют место практически в 100% случаев. Однако эти проявления по своей частоте, клинической картине и ее выраженности весьма различны у отдельных групп больных, при различных формах лейкоза, и конечно, зависят от вида интенсивной терапии.

Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о специфичности отдельных осложнений при различных видах химиотерапии, в частности, от особой «гематологической» опасности рубомицина и относительной безвредности в этом плане винкристина, о явной нейротропности винкристина, о значительном усилении трофических расстройств, вызываемых метотрекса-

Таблица 1

Основные проявления побочного действия противолейкозных средств

Препарат	Побочное действие				
	костный мозг	желудоч- но-ки- шечный тракт	печень	корни волос	прочие реже возникающие побочные реакции
Рубомицин	++++	++		++	сердечная не- достаточность
Метотрексат	+++	++++	+++	+	
6-меркаптопурин	+++	+	++		
Цитозин-арабинозид	+++	+	+++		
Лидономицин					центр. нервн. система
Циклофосфан	++		++	+++	мочевой пузырь
Винкристин	+	++		++++	нервные окон- чания
Аспарагиназа			++		пирогенные аллергические реакции, гипо- коагуляция
Преднизолон	++	++	+		электролитный обмен, диабет, гипертензия

Таблица 2

Частота некоторых осложнений противолейкозной терапии

Осложнения	Частота осложнений, в %		
	ВАМП	ЦАМП	Рубомицин
Аплазия кроветворения	5,4	10,5	27,0
Некрозы слизистой рта, глотки и пищевода	10,7	40,6	19,0
Нейропатии	25,0	1,2	1,8
Алоpecia	21,4	9,3	17,8
Диспептические жалобы	7,1	10,4	12,2

том при его сочетании с циклофосфаном. Знание этих деталей позволяет уже при выборе метода интенсивной терапии предвидеть его наиболее вероятные осложнения и заранее планировать соответствующие защитные мероприятия.

Другим фактором, определяющим частоту побочного действия противолейкозной терапии, служит исходное состояние тех физиологических систем, которые являются «основной мишенью» побочного действия цитостатика. Известно, что при остром миелобластном лейкозе нормальное кроветворение страдает в значительно большей мере, чем при остром лимфобластном лейкозе. Понятно поэтому, что лекарственная аплазия костного мозга наступает особенно часто именно при остром миелобластном лейкозе (табл. 3). С этих же позиций объясняется относительная редкость лекарственных аплазий при остром лейкозе у детей с присущим им преобладанием лимфобластного варианта.

Таблица 3

Частота аплазий костного мозга при лечении острого лейкоза

Вариант острого лейкоза	Частота аплазий в %			
	ВАМП	ЦАМП	Рубомицин	Всего
Лимфобластный	5,0	4,9	8,3	5,7
Миелобластный	6,2	19,0	43,0	24,7

В случае применения интенсивной терапии у больных, ранее подвергавшихся другим методам лечения, побочное действие на систему кроветворения будет, естественно, еще более выраженным. Особенно опасным оказывается применение рубомицина при остром миелобластном лейкозе. От повторного его назначения больным с этим вариантом заболевания пришлось практически отказаться.

Роль исходного состояния удалось выявить и при анализе кардиогенного побочного действия рубомицина. Известно, что у части больных, в основном пожилых, после суммарной дозы рубомицина (рубидомицина, даунорубицина) в 30 мг/кг развивается острая смертельная сердечная недостаточность. В наших наблюдениях это осложнение не встретилось возможно потому, что у преобладающего большинства больных суммарная доза рубомицина не превышала 10—15 мг/кг. Тем не менее динамическое электрокардиографическое наблюдение установило у части больных появление определенных сдвигов. Это

имело, однако, место лишь у больных с исходной сердечной патологией (кардиосклероз, коронарная недостаточность, гипертоническая болезнь и др.) и выражалось в появлении тахикардии, снижении вольтажа комплекса QRS и зубца Т, смещении интервала ST, появлении желудочковых экстрасистол. После отмены рубомицина эти изменения уменьшались или проходили полностью.

То же касается и гепатотропного эффекта L-аспарагиназы — он возникал чаще и был выражен сильнее у больных с исходной патологией печени.

Симптомы побочного действия противолейкозных препаратов не только препятствуют завершению курса лечения, но могут и сами по себе оказаться причиной летального исхода. Известно, что при посмертном исследовании больных острым лейкозом, подвергавшихся интенсивной терапии, нередко не удается установить видимых проявлений лейкемического роста и констатируется лишь глубокая аплазия костного мозга. Поэтому профилактика и лечение проявлений побочного действия цитостатических препаратов приобретают первостепенное значение. Недостаточную разработанность этого важного направления лучше всего иллюстрирует тот факт, что практически единственным мероприятием при возникновении побочных явлений является отмена препарата.

Большинство цитостатических препаратов не имеют специфических антагонистов, которые могли бы нейтрализовать их эффект. Однако даже наличие антагонистов (при лечении аллитиметаболитами) не решило бы проблемы профилактики побочных реакций. Их одновременное введение с цитостатиками устранило бы лечебный эффект последнего, а отсроченное их применение не может снять уже возникших побочных реакций. Сказанное хорошо иллюстрируется неэффективностью введения фолиновой кислоты после развития некрозов на слизистых, вызванных метотрексатом.

Представляет интерес идея местного использования антагонистов с целью частичной защиты организма от цитостатика (например, рекомендуемый Г. Я. Свет-Молдавским для защиты слизистой кишечника при лечении метотрексатом прием внутрь фолиновой кислоты, адсорбированной на мелкодисперсном носителе). Полученные результаты носят пока предварительный характер.

Снижение интенсивности побочного действия комбинированной лекарственной терапии достигается уменьшением на 30—40% дозы компонентов лекарственных комплексов, обладающих односторонним токсическим эффектом, или подбором для этой цели препаратов, обладающих различным механизмом лечебного и, следовательно, побочного влияния. Та-

...механизм был исследован
...комплексов БАМН
Исключительно
...действия
...вызывается избирательное
...циклотическому
...отдельные лекарственные
...лейкемическую
...ее пролиферации
...стадии синтеза ДНК
...момент митоза.
...применение
...клетку только
...цикла, окажется в
...фаз «стрельбой»
...здоровых тканей.
...дельные кинетичес
...зволит добиться вы
...ным побочным дей
...ведутся.
Изучение побочных
представляет интерес
стороны побочного
казания лечебного
стояния. Напомни
прита в свое время
пользования хлорэ
заболеваний систе
ложили использовать
становленное при
тозом, для лечения
интемина.

кой метод был использован, в частности, при формировании комплексов ВАМП и ЦАМП.

Исключительно перспективным путем предупреждения побочного действия цитостатической терапии на здоровые ткани является избирательность лекарственного воздействия к митотическому циклу опухолевых клеток. Эта идея связана с тем, что отдельные лекарственные препараты повреждают опухолевую, лейкемическую клетку лишь в строго определенных стадиях ее пролиферативной деятельности (антиметаболиты — в стадии синтеза ДНК, т. е. S-периоде, винкристин — только в момент митоза, т. е. М-периоде и т. д.). Понятно, что непрерывное применение цитостатических препаратов, поражающих клетку только в строго определенной фазе митотического цикла, окажется во время остальных, устойчивых к препарату, фаз «стрельбой мимо цели» с неизбежным повреждением здоровых тканей. Напротив, прицельное воздействие на отдельные кинетические периоды лейкемической популяции, позволит добиться выраженного лечебного эффекта с минимальным побочным действием. Исследования в этом направлении ведутся.

Изучение побочного действия цитостатических препаратов представляет интерес еще в одном отношении. Некоторые стороны побочного действия могут быть использованы для оказания лечебного эффекта при других патологических состояниях. Напомним, что побочное лейкопеническое действие иприта в свое время оказалось отправным пунктом для использования хлорэтиламинов с целью лечения опухолевых заболеваний системы крови. Аналогичным образом мы предложили использовать угнетающее влияние брунеомицина, установленное при его применении больным лимфогранулематозом, для лечения так называемой геморрагической тромбоцитемии.

ВЛИЯНИЕ РУБОМИЦИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Н. А. АЛЕКСЕЕВ, А. С. ВОРОБЬЕВ

Клиническое использование рубомицина в комплексе лечения острого лейкоза доказало его высокую эффективность и индукции ремиссии при различных вариантах острого лейкоза (Ю. И. Лорие с соавт., 1971; Matthews et al., 1972). Однако при применении рубомицина наблюдаются побочные явления и осложнения, к числу которых относятся гипоапластическое состояние кроветворения, диспептические явления, тромбофлебит, сердечно-сосудистые расстройства и др. Последние могут проявляться острой сердечной недостаточностью, тахикардией с аритмией или без нее, гипотензией, тахипноэ и др. На ЭКГ могут выявляться нарушения предсердно-желудочковой проводимости, депрессия — Т, уплощение или отрицательный зубец Т (Л. И. Искра с соавт., 1971; В. Bonadonna et al., 1969). Однако все эти исследования проведены, в основном, у взрослых, тогда как при химиотерапии лейкозов у детей этот вопрос рассматривается лишь в единичных работах только в зарубежной литературе.

Учитывая последнее, целью настоящей работы было изучение сердечно-сосудистой системы в динамике заболевания у 51 ребенка с острым лейкозом в возрасте от 1 года до 15 лет, леченных рубомицином в сочетании с преднизолоном. Так как суточная и курсовая дозы преднизолона были одинаковыми (по 40 мг/м² день в течение 3—4 недель), а общая доза рубомицина (по 40 мг/м² день, курсовая — 40—770 мг/м², в среднем — 250 мг/м²) в каждом конкретном случае была индивидуальной.

...можно
...и помо
...в основ
...как назва
...кортикостеронд
...которые имеют
...влияния рубоми
...вались клиничес
...го, у 13 детей
...ты левого желу
...кого метода, даю
...пительной функц
...дые в себя синхро
...ли, ФКГ на сред
...рировались на 5-
...«Орион» при ско
...голикардиограмм
...лака в модифика

При изучении
...ения установлен
...систолический шу
...лушенность тоно
...ческие показател
...тельной степени
...табл. 1). Получе
...стром лейкозе у
...деполяризации пр
...то, по-видимому
...огических и мета

Частота и характер
...терапии рубоми

Группы	Тахикардия
Следующих	
онемией	56
«а» анемии	24
р	<0,05
ищая	36
сипа	

Поэтому можно считать, что клинические, электрокардиографические и гемодинамические изменения аппарата кровообращения, в основном, обусловлены влиянием рубомицина. К тому же, как известно из литературы (Т. И. Булычева, 1967), кортикостерониды мало влияют на процессы деполяризации, которые имели место в наших исследованиях. При оценке влияния рубомицина на сердечно-сосудистую систему учитывались клинические данные, ЭКГ (в 12 отведениях); кроме того, у 13 детей произведен фазовый анализ структуры систолы левого желудочка сердца с помощью поликардиографического метода, дающего ценную информацию о состоянии сократительной функции миокарда. Поликардиограммы, включающие в себя синхронную запись ЭКГ во 2-м стандартном отведении, ФКГ на средних частотах и СФГ с сонной артерии, регистрировались на 5-канальном электрокардиографе 5-01 фирмы «Орион» при скорости движения бумаги 100 мм/сек. Расчет поликардиограмм производился по методике Блюмберга-Холдака в модификации В. Л. Карпмана (1965).

При изучении сердечно-сосудистой системы до начала лечения установлено, что тахикардия отмечалась у 36% больных, систолический шум функционального характера — у 36, глушесть тонов сердца — у 9% детей. Электрокардиографические показатели до лечения рубомицином также в значительной степени отличались от структуры нормальной ЭКГ (табл. 1). Полученные данные позволяют считать, что при остром лейкозе у детей имеет место нарушение процессов как деполяризации предсердий, так и реполяризации желудочков, что, по-видимому, является отражением определенных морфологических и метаболических изменений в миокарде.

Таблица 1

Частота и характер изменений ЭКГ у детей с острым лейкозом до начала терапии рубомицином в зависимости от наличия анемии (в %)

Группы обследуемых	Тахикардия	Деформация зубца Р	Снижение ST ниже изолинии	Деформация зубца Т	Электрическая альтернация сердца	Низковольтная ЭКГ	Синусовая аритмия	Удлинение электрической систолы
С анемией	56	69	88	94	19	13	0	64
Без анемии	24	18	6	79	3	6	6	18
Р	<0,05	<0,001	<0,001	>0,5	>0,1	>0,5	>0,1	<0,001
Общая группа	36	35	33	84	8	8	4	33

Так как известно, что степень анемии значительно изменяет гемодинамику, был произведен анализ изменения сердечно-сосудистой системы в зависимости от наличия (Нв 10 г%) или отсутствия анемии (Нв 10 г%). Из табл. 1 видно, что более глубокие изменения аппарата кровообращения наблюдались у детей с анемическим синдромом: деформация зубца Р, снижение сегмента Т ниже изолинии, удлинение электрической систолы статистически достоверно отличаются от соответствующих показателей у детей без анемии.

Таблица 2

Частота и характер изменений ЭКГ у детей с острым лейкозом, возникших под влиянием рубомицинотерапии *

Электрокардиографический показатель	Частота в %	Показатель достоверности (в сравнении с исходными данными)
Тахикардия	56	0,001
Деформация зубца Р	33	0,001
Снижение — Т ниже изолинии	21	0,001
Удлинение электрической систолы	33	0,001

* В таблице приведены данные с учетом того, что исходные (до лечения) приняты за 0%.

Под влиянием лечения рубомицином у детей, за исключением одного ребенка, о котором будет сказано ниже, клинически не отмечалось каких-либо изменений, кроме тахикардии, со стороны сердечно-сосудистой системы. Артериальное давление, размеры сердца, характер аускультативных феноменов были такими же, как до введения препарата. Вместе с тем значительно изменялись такие показатели ЭКГ, как форма зубцов Р и Т, положение сегмента Т, длительность электрической систолы (табл. 2).

У 13 детей был произведен фазовый анализ систолы левого желудочка сердца методом поликардиографии. Удлинение периода напряжения, а также увеличение входящей в его состав фазы изометрического сокращения наблюдалось у 62% больных. Это удлинение в среднем составляло 26% в сравнении с исходными показателями до лечения рубомицином. Укорочение периода изгнания отмечалось у 50% больных при увеличении данного показателя в среднем на 23%. Эти данные свидетельствуют о том, что под влиянием лечения этим препаратом у части больных имеется снижение сократительной функции миокарда.

Поскольку
количества в
а. 1967: Ма
ны изменений
дозы рубоми
в 1-й группе
ка); во 2-й —
свыше 300 мг

Частота и хар

Доза препара

100 мг/м² (I гр.)

101—300 мг/м²
(II гр.)

P₁₋₂

300 мг/м² (III гр.)

P₁₋₃

Из таблиц

степень элект

Из 51 реб

наступил у 1

сердечно-сосу

Большая А

лечение пери

В анализе кр

го лейкоза, в

При посту

лым. Шейные

Околоушные

кий синдром

ниту, ритмич

жения. Грани

возрастной

шивалось ж

края ребер

зетка по

рентгеногр

Поскольку токсическое воздействие препарата зависит от количества вводимой дозы (Bonadonna et al., 1969; Macrez et al., 1967; Marmont et al., 1969), то у 35 детей проанализированы изменения сердечно-сосудистой системы с учетом курсовой дозы рубомицина. Все дети распределены на 3 группы: в 1-й группе курсовая доза составляла менее 100 мг/м² (4 ребенка); во 2-й — от 101 до 300 мг/м² (21 ребенок); в 3-й группе — свыше 300 мг/м² (10 детей).

Таблица 3

Частота и характер изменения показателей ЭКГ в зависимости от дозы рубомицина (в %)

Доза препарата	Тахикардия	Деформация зубца Р	Снижение Т ниже изолинии	Деформация зубца Т	Удлинение электрической систолы
100 мг/м ² (I гр.)	50	25	0	25	0
101—300 мг/м ² (II гр.)	48	20	20	60	48
P ₁₋₂	0,5	0,5	0,01	0,001	0,001
300 мг/м ² (III гр.)	80	70	40	70	30
P ₁₋₃	0,001	0,02	0,001	0,001	0,02

Из таблицы 3 видно, что с увеличением дозы рубомицина степень электрокардиографических изменений повышалась.

Из 51 ребенка, леченного рубомицином, летальный исход наступил у 1 вследствие токсического влияния рубомицина на сердечно-сосудистую систему. Приводим это наблюдение.

Больная А., 10 лет, с декабря 1972 года наблюдалось увеличение периферических лимфоузлов, печени и селезенки. В анализе крови выявлены изменения, характерные для острого лейкоза, в связи с чем ее госпитализировали.

При поступлении в клинику состояние больной было тяжелым. Шейные лимфоузлы размером с грецкий орех, плотные. Околоушные слюнные железы резко увеличены. Геморрагический синдром отсутствовал. Пульс определялся 84 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца отчетливые. В легких прослушивалось жестковатое дыхание. Печень выступала из-под края реберной дуги по средне-ключичной линии на 5 см, селезенка по левой передней подмышечной линии на 5 см. На рентгенограмме грудной клетки очаговых и инфильтративных

изменений в легких не определялось. Сердце и сосуды без патологии. Данные ЭКГ: ритм синусовый, нарушений в проводящей системе не отмечалось. Наблюдалось отклонение электрической оси вправо, изменение зубца Р в правом грудном отведении, деформация зубца Т во всех отведениях. Отрезок S—T снижен ниже изоэлектрической линии в пятом и шестом грудных отведениях.

В крови определялись анемия (Hb — 8,6 г%), тромбоцитопения (40 тыс. в 1 мм³), лейкоцитоз (26 000), бластемия (35%). В миелограмме бластных клеток (лимфобластов) 69,6%.

С первого дня поступления был назначен преднизолон по 40 мг/м² день и рубомицин по 40 мг/м² день. Уже на следующий день отмечалось уменьшение лимфатических узлов. На второй день после поступления была сделана вторая инъекция рубомицина в той же дозе. Через 12 часов после введения препарата состояние резко ухудшилось: стал определяться галопирующий ритм, тоны сердца стали глухими. Артериальное давление снизилось до 50/40 мм р. ст. Несмотря на соответствующую терапию (сердечные гликозиды, кордиамин, преднизолон внутривенно, ингаляция 25% кислородом), состояние прогрессивно ухудшалось и в течение последующих 1,5 часов при явлениях острой сердечно-сосудистой недостаточности наступила смерть.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что рубомицин оказывает неблагоприятное действие на сердце, и хотя физикальные данные изменения аппарата кровообращения скудны, отмечается только увеличение числа сердечных сокращений; дополнительные методы исследования — электрокардиография — позволяют выявить определенные электрические и гемодинамические нарушения в миокарде. Выявлена прямая зависимость между количеством введенного препарата и степенью нарушения функции сердца: с увеличением дозы увеличивается частота сердечных сокращений, усугубляются нарушения в миокарде.

Данные наших исследований показали, что при лечении острого лейкоза у детей рубомицином необходим тщательный кардиологический контроль. Считаем нецелесообразным использовать данный препарат для поддерживающей терапии в период ремиссии.

О ПОБОЧНЫХ

При анализе
антибиотиков учитыва
процесса и его
курсов, общ
злоопухолевых
в соответствии с
ми АМН СССР
изе желудочно-
бая, умеренная
ая и резко выра
женный; учитыва
ализировались
аэротоксичност
кисичность и др
Анализируют
вых антибиотик
снии 22 детей (3
лучили 18 дете
чен в сочетании
для получения э
мицином лечени
мицином вводил
ном. Дактином
сочетания с д
арии с циклофос
лчали различн
лечебные курс

О ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АНТИБИОТИКОВ У ДЕТЕЙ

В. В. МЕЩЕРЯКОВА

При анализе побочных эффектов противоопухолевых антибиотиков учитывались возраст детей, характер опухолевого процесса и его распространенность, повторность лекарственных курсов, общее состояние детей. Угнетающее влияние противоопухолевых антибиотиков на кроветворение оценивалось в соответствии с критериями, принятыми в Институте онкологии АМН СССР (см. статью В. А. Астрахан с соавт.). При анализе желудочно-кишечных расстройств выделялись: рвота слабая, умеренная и резко выраженная; диарея слабая, умеренная и резко выраженная; стоматит умеренный и резко выраженный; учитывалась потеря в весе более 2 кг. Кроме этого, анализировались и другие побочные лекарственные реакции (нейротоксичность, нарушение функции печени, почек, местная токсичность и др.).

Анализировалось 100 курсов использования противоопухолевых антибиотиков у 68 детей. Рубомицин применен при лечении 22 детей (35 курсов), при этом в чистом виде препарат получили 18 детей (25 курсов). У 4 больных рубомицин применен в сочетании с брунеомицином и метотрексатом. Брунеомицин получали 30 детей (25 курсов), из них только одним брунеомицином лечились 16 детей (20 курсов). В 15 случаях брунеомицин вводили в сочетании с циклофосфаном или винкристином. Дактиномицин получали 20 детей (30 курсов), из них без сочетания с другими препаратами — 15 больных, а в сочетании с циклофосфаном и винкристином — 5. Четверо больных получали различные антибиотики последовательно.

Лечебные курсы химиотерапии проводились у детей в пре-

операционном периоде при значительных размерах опухоли, при лечении метастазов после радикального удаления опухоли, при явно неоперабельных опухолях. В ряде случаев проводились профилактические курсы химиотерапии.

У 58 детей имелись солидные опухоли (нейробластома—12, опухоль Вилмса—30, тератобластома—3, прочие виды опухолей—13), у 10 больных—лимфогранулоцитоз и ретикуло-саркоматоз. Дактиномицин применялся в дозе 15 мкг/кг в виде коротких курсов ежедневно в течение 5 дней или в виде длинных курсов с той же разовой дозой в течение 2—3 недель с интервалами между введениями 1—2 дня. При лечении дактиномицином у 11 больных (15 курсов) отмечены побочные эффекты. Они выражались в развитии лейкопении в 6 наблюдениях (в 2—умеренная, в 4—значительная). В 5 случаях при исходных количествах лейкоцитов более 10.000 в 1 мм³ отмечено снижение их на 50%. Наступала лейкопения на 2—3-й день при коротких курсах, на 10—12-й день при длинных была кратковременной (в среднем 3—4 дня) и не требовала специального лечения. Тромбоцитопения наблюдалась в 4 случаях (в 1—значительная, в 3—угрожающая). В 2 наблюдениях тромбоцитопения сочеталась с лейкопенией. На этом фоне отмечены явления геморрагического диатеза на коже и кровотечения. Из других побочных действий дактиномицина отмечены рвота—(7), диарея—(2), стоматит—(2).

При лечении дактиномицином в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами (циклофосфан, винкристин) лейкопения наблюдалась в 7 случаях (умеренная—2, значительная—2, резкая—2, угрожающая—1). Резко выраженная тромбоцитопения в сочетании с лейкопенией возникла у 2 больных. Кроме этого, при лечении отмечались рвота (7), диарея (2), стоматит (2), потеря в весе (1), алоpecia (1). В 3 наблюдениях на фоне лейко-тромбоцитопении развивалась сопутствующая инфекция (параназальный, катаральный отит).

Рубомицин применялся в дозе 1 мг/кг ежедневно в течение 5 дней или через 1—2 дня в течение 2—3 недель. При этом у 17 больных (23 курса) отмечены побочные эффекты. Особого внимания заслуживало угнетающее влияние рубомицина на гемопоэз. В 16 наблюдениях (64%) наступила лейкопения (умеренная—4, значительная—4, резко выраженная—4, угрожающая—4). В одном случае при исходном числе более 10.000 лейкоцитов в 1 мм³ отмечено снижение их на 50%. Чаще всего лейкопения развивалась при дозе 3 мг/кг и длилась в среднем 2—3 недели. Тромбоцитопения отмечена в 6 наблюдениях (умеренная—4, угрожающая—2). Во всех случаях она сочеталась с резкой лейкопенией. Развивалась тромбоцитопения в основном при дозе 5—6 мг/кг позже лейкопении и была

более длительной (3—4 недели). На фоне тромбоцитопении у 3 больных появились геморрагические высыпания на коже и кровотечение из послеоперационных ран через 1—1,5 месяца после операции. В связи с лейкопенией и тромбоцитопенией в 6 случаях уменьшалась разовая доза препарата или удлинялся интервал между введениями. При лечении рубомицином отмечены и другие побочные эффекты: рвота (7), потеря в весе (7), диарея (3), дерматит (1). У двух детей в процессе лечения возникли пневмония и пиелостит.

Брунеомицин применялся в дозе 6 мг/кг через 1—2 дня в течение 2—3 недель. При лечении только брунеомицином у 14 детей имелись побочные эффекты. В первую очередь следует отметить влияние брунеомицина на систему кроветворения. Лейкопения развивалась у 11 детей (умеренная — 6, значительная — 3, резкая — 2). Чаще всего лейкопения возникала при дозе 25 мг/кг и 50 мг/кг брунеомицина и длилась от 1 до 1 недели. У 7 детей, в основном на дозу 40—50 мг/кг, отмечена тромбоцитопения (умеренная — 1, резкая — 1, угрожающая — 5). Во всех случаях она сочеталась с лейкопенией и длилась 2—3 недели. У 4 больных наблюдались проявления тромбоцитопении: геморрагические петехии и кровоподтеки на коже и носовые кровотечения. Лимфопения наблюдалась в 13 курсах, нейтропения — в 3 курсах. Во всех случаях они отмечены в сочетании с лейкопенией и тромбоцитопенией. Гипоплазия эритропоэза наблюдалась у 2 больных. У одного ребенка применение брунеомицина вызвало панцитопению. Из других побочных влияний отмечены рвота (3), диарея (1), потеря веса (1), стоматит (2), токсический гепатит (1).

У 14 детей (15 курсов) брунеомицин был применен в комбинации с циклофосфаном или винкристином. Во всех курсах лечения отмечены побочные эффекты. Лейкопения возникала, в основном, при дозе менее 10 мг/кг у 10 больных (умеренная — 4, значительная — 3, резкая — 1). Лейкопения при лечении брунеомицином в комбинации с другими препаратами наступала чаще и на меньшую дозу, чем при лечении одним брунеомицином. Тромбоцитопения у 3 больных сочеталась с лейкопенией и была кратковременной. Лимфопения отмечена у 13, нейтропения — у 4, анемия — у 2 больных. Желудочно-кишечные расстройства выражались рвотой (7) и потерей веса (5).

Таким образом, противоопухолевые антибиотики (дактиномицин, рубомицин, брунеомицин) наиболее часто вызывают угнетение кроветворения, в основном лейкопоза и тромбоцитопоза, и желудочно-кишечные расстройства, значительно реже дерматит, токсический гепатит, пиелостит. Наибольшая глубина, равно как и сочетание нескольких побочных эф-

фектов, отмечены у детей с выраженной общей интоксикацией, значительной распространенностью местного опухолевого процесса и множественными метастазами в костный мозг, кости, печень, легкие.

Более выраженные побочные эффекты развивались у детей при проведении повторных лекарственных курсов, что в ряде случаев можно объяснить кумуляцией токсического действия лекарств. Практика показала, что наиболее рациональными являются нетоксические режимы введения цитостатиков.

ПОБОЧНОЕ И

Адриамицин и ка-
мухолевыми антиби-
отиков-антрацикли-
адриамицин похож на
те группы соединений
в США, Италии
мухолевое действие
кого, раке молочной
раке мочевого пуз-
ции был выделен в
тибиотиков АМН С
Препарат обладает
ака штамм ОЖ₅.
мфатического ле-
адриамицина отлич-
ющим действием по
ности при карцино-
В Институте онко-
22 больных с мета-
различных мягк-
Адриамицин вво-
х дней из расчета
взрослого челове-
м. суммарная — 1
через 21 день по-
дству больных про-
ат разводили в 40

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АДРИАМИЦИНА И КАРМИНОМИЦИНА

В. А. ГОРБУНОВА

Адриамицин и карминомицин являются новыми противоопухолевыми антибиотиками, принадлежащими к группе антибиотиков-антрациклинов. По своему химическому строению адриамицин похож на противоопухолевый антибиотик из той же группы соединений рубомицина. Во время клинического изучения в США, Италии, Франции антибиотик проявил противоопухолевое действие при лейкозах, лимфозах, саркомах, раке легкого, раке молочной железы, нейробластоме, опухоли Вилмса, раке мочевого пузыря, раке щитовидной железы. Карминомицин был выделен в 1968 г. в Институте по изысканию новых антибиотиков АМН СССР из культуры *Actinomyces carminata*. Препарат обладает высокой активностью при раке преджелудка штамм ОЖ₅, бронхогенного рака легкого штамм РЛ, лимфатического лейкоза — 1210, лимфосаркомы ЛНО — 1. Карминомицин отличается от рубомицина более сильным угнетающим действием при лейкозе — 1210 и отсутствием эффективности при карциноме Эрлиха.

В Институте онкологии АМН СССР карминомицин получали 22 больных с метастазами и рецидивами остеогенной саркомы и различных мягкотканых сарком.

Адриамицин вводился внутривенно ежедневно в течение трех дней из расчета 30—35 мг/м² поверхности тела. В среднем для взрослого человека разовая доза препарата составляла 50 мг, суммарная — 150 мг. Повторный курс лечения проводился через 21 день после окончания предыдущего курса. Большинству больных проведено два и больше курсов лечения. Препарат разводили в 40 мл физиологического раствора хлористо-

го натрия за 2—3 минуты до введения и вводили строго внутривенно медленно. 22 больным проведено 52 курса лечения.

1 курс химиотерапии адриамицином получили 5 больных, 2 курса — 8, 3 курса — 6, 4 курса — 2; 5 курсов — 1 больной. Для оценки эффективности препарата проводилось 2 курса лечения. Последующие курсы лечения назначались в зависимости от полученного эффекта после 2 курсов лечения.

После одного курса лечения адриамицином (22 больных) тошнота и рвота отмечены у 15 больных (68%), анорексия — у 10 (45%), глубокая лейкопения (менее 2000 лейкоцитов в 1 мм^3 крови) — у 2 (9%), умеренная лейкопения — у 5 (23%), умеренная тромбоцитопения — у 5 (23%); дерматит — у 3 (14%), стоматит — у 2 (9%), общая слабость во время и после курса лечения — у 4 (18%), повышение температуры — у 1, токсический миокардит — у 1, алопеция — у 19 больных (86%). Частота развития этих побочных эффектов после 20 и больше курсов лечения не нарастала с увеличением числа курсов.

При анализе побочного действия препарата на кроветворение нужно отметить, что угрожающей лейкопении и тромбоцитопении не отмечено ни в одном случае. Максимальное падение числа лейкоцитов отмечено у 1 больной (1400 лейкоцитов в 1 мм^3 крови). Продолжительность лейкопении всегда была от 2 до 5 дней. Максимальное снижение числа тромбоцитов — до 120000 в 1 мм^3 крови.

Продолжительность тромбоцитопении была от 4 до 10 дней. Максимальное снижение числа лейкоцитов наступало на 10—14 день (4 больных) или на 4—6 день после окончания курса лечения (3 больных). Максимальное снижение числа тромбоцитов отмечено на 10—16 день после окончания курса лечения (5 больных) или на 2—6 день (у 3 больных). Из 10 больных, у которых было отмечено влияние адриамицина на кроветворение, 8 больных получили два и больше курсов лечения, причем у 4 больных действие на кровь отмечалось после каждого проводимого курса, у 4 больных — только после первого курса. Из непосредственных побочных эффектов после введения препарата следует отметить возникновение транзиторного коллаптоидного состояния после первой инъекции у 1 больного и тяжелую переносимость инъекций у другой больной при разовой дозе 70 мг (сразу после введения препарата появлялись тошнота, неукротимая рвота, общая резкая слабость, шум в ушах, головокружение, повышение артериального давления).

В дальнейшем у этой больной разовая доза была снижена до 50 мг, при этом побочные эффекты были незначительные. Токсический миокардит был у одной больной, получавшей лечение адриамицином по поводу рецидива синовиальной саркомы.

мы. В дни введения препарата у этой больной наблюдались тахикардия, тошнота, рвота, анорексия. После первого курса лечения наблюдалась лейкопения до 1400 в 1 мм^3 крови продолжительностью 4 дня, агранулоцитарная ангина. Через 4 недели после окончания курса больной была начата сочетанная химиотерапия. После введения 20 мг адриамицина появились выраженная слабость, тахикардия, неукротимая рвота, на следующий день было отмечено увеличение печени и селезенки, систолический шум на верхушке и в точке Боткина — Эрба. В дальнейшем отмечен рост метастазов и прогрессирование заболевания. У трех больных были отмечены изменения на ЭКГ при динамическом наблюдении, выражавшиеся в снижении зубца Т в грудных отведениях. Указанные изменения отмечались после 2—4 курсов лечения. Никаких клинических проявлений сердечно-сосудистой недостаточности у этих больных не было.

Имеются данные о токсическом влиянии адриамицина на сердце (G. Bonadonna et al., 1972; E. Lefrak et al., 1973; L. Sinks et al., 1972). Указывается, что при суммарной дозе препарата 600 мг/м^2 эта токсичность может составлять 30%. Основываясь на этом, не рекомендуется превышать суммарную дозу 550 мг/м^2 при нескольких курсах лечения. Мы не наблюдали кумулятивной кардиальной токсичности очевидно потому, что суммарная максимальная доза у наших больных не превышала 450 мг/м^2 .

Лечение карминомицином получали 39 больных с различными опухолями. Препарат разводили в 10—30 мл физиологического раствора хлористого натрия и вводили внутривенно. При солидных опухолях применялось два режима лечения: 1) короткий режим (по 3—5—8 мг ежедневно в течение 5 дней с повторением курса через 2—3 недели); 2) продолжительный режим (по 6—10 мг (в среднем 12 мг взрослого человека — 7 мг/м^2) внутривенно 2 раза в неделю или через день).

Непосредственные побочные реакции (в течение 24 часов после введения препарата) отмечены у 4 из 39 больных (10,3%). У двух больных после каждой инъекции карминомицина возникали общая резкая слабость, тахикардия, тошнота и многократная рвота. У одной больной после первой инъекции карминомицина в течение трех часов отмечалось повышение температуры до 40° , озноб, цианоз, тахикардия. Последующие введения препарата проводили на фоне десенсибилизирующей терапии. Лекарственный дерматит появился у одного больного, страдающего ретикулосаркоматозом, после двух введений карминомицина (1 мг и 2 мг с интервалом в 48 часов). При коротком режиме лечения умеренная кратковременная лейкопения (2500 в 1 мм^3 в течение 4 дней) возникла у одной больной че-

рез 7 дней после окончания первого курса (8 мг ежедневно в течение 5 дней). Лечение продолжительными курсами получили 24 больных. Из этого количества умеренная лейкопения была отмечена у 5 больных (2500—3000 лейкоцитов в 1 мм^3 крови) и продолжалась 7—11 дней. Глубокая лейкопения (300—500 клсток в 1 мм^3) и тромбоцитопения (10—30 тыс. в 1 мм^3) возникли у 2 больных при курсовой дозе 96—75—55 мг/м² и 43 мг/м².

Лечение у этих больных было закончено при нормальном числе лейкоцитов и тромбоцитов и осложнилось резким угнетением кроветворения через 4—5 дней. У 3 больных в процессе лечения отмечалось изменение ЭКГ (появление отрицательного зубца Т и снижение интервала Т) без клинических признаков поражения сердца. Из других побочных явлениях при продолжительном режиме лечения следует отметить стоматит (2) и флебит (2).

Токсичность при продолжительном лечении карминомидином в процентах выражалась следующими цифрами: умеренная лейкопения (5 больных) — 21%; глубокая лейко- и тромбоцитопения (2 больных) — 8%; стоматит (2 больных) — 8%; флебит (2 больных) — 8%; изменение ЭКГ (3 больных) — 12,5%.

Таким образом, степень токсичности адриамицина и карминомидина зависит от режимов лечения и может быть контролирована назначением определенных рациональных режимов введения препарата. Токсичность терапевтических доз адриамицина и карминомидина при оптимальных режимах невелика и не препятствует их клиническому применению. Частота побочных эффектов адриамицина не нарастает с увеличением числа курсов лечения, за исключением его влияния на миокард. При назначении повторных курсов лечения необходимо иметь в виду возможность кардинальной токсичности.

КЛИНИЧЕСКАЯ НИТ

Н. А.

Применение боль
препаратов спрово
зано, что связано с н
ния. Наряду с опухо
ые клетки быстро п
е того, противоопу
высокой биологиче
ть токсическое дей
зма. Поэтому к
ых препаратов в
следование их ток
и определяет схем
В последнее вре
ппа противоопух
исчезли. Одно п
а (НММ), изучени
зально в Институ
Институте онколо
лечении больных
ранними формам
довано для леч
К настоящему
ных различн
тапы различн
ные дозы (раз
ми введения
лечения ус

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НИТРОЗОМЕТИЛМОЧЕВИНЫ

Н. П. КОРМАН, М. Б. БЫЧКОВ

Применение большинства современных противоопухолевых препаратов сопровождается развитием ряда побочных явлений, что связано с недостаточной избирательностью их действия. Наряду с опухолевыми клетками повреждаются нормальные клетки быстро пролиферирующих тканей организма. Кроме того, противоопухолевая активность, как правило, связана с высокой биологической активностью, которая может оказывать токсическое действие на различные органы и системы организма. Поэтому клиническое изучение новых противоопухолевых препаратов включает в себя как обязательный элемент исследование их токсичности. Токсичность препаратов во многом определяет схемы и методы их применения.

В последнее время большое внимание привлекает новая группа противоопухолевых препаратов — производные нитрозомочевины. Одно из этих соединений — нитрозометилмочевина (НММ), изученное экспериментально и клинически первоначально в Институте химической физики АН СССР, а затем в Институте онкологии АМН СССР, оказалось эффективным при лечении больных лимфогрануломатозом и недифференцированными формами рака легкого и в настоящее время рекомендовано для лечения этих заболеваний.

К настоящему времени лечение НММ получили около 300 больных различными злокачественными опухолями. Были испытаны различные пути введения препарата в широком диапазоне доз (разовых, суммарных) и интервалов между отдельными введениями. Из соотношения токсичности и эффективности лечения установлена оптимальная схема лечения НММ,

которая заключается во внутривенном введении препарата в разовой дозе 6—8 мг/кг 1 раз в 3 дня, суммарно на курс лечения вводится 50—80 мг/кг.

При таком режиме возникающие побочные явления носят умеренный характер и быстро обратимы. В то же время при чувствительных к НММ опухолях такая схема применения препарата достаточно эффективна.

Побочные явления, возникающие при применении НММ, характерны для многих противоопухолевых препаратов. Их частота представлена в таблице 1. Среди этих побочных явлений можно различить непосредственные реакции, т. е. появляющиеся сразу после инъекции препарата, и побочные явления, развивающиеся при введении больному определенной суммарной дозы препарата.

Почти у всех больных введение НММ сопровождается появлением тошноты и рвоты, особенно после первой инъекции препарата. Обычно через 20—40 минут после инъекции больные ощущают внезапную тошноту, почти тут же возникает рвота, длящаяся несколько минут. У некоторых больных рвота повторялась несколько раз в течение 2—3 часов после введения препарата. На следующий день больные отмечали снижение аппетита. Повторные введения препарата у большинства больных вновь сопровождались тошнотой и рвотой, но у некоторых больных рвоты не было и тошнота при этом выражена слабее, чем после первого введения.

Тошнота и рвота возникали при любых разовых дозах НММ, но были более выраженными и длительными при высо-

Таблица 1

Побочные явления при применении
нитрозометилмочевины

Характер токсической реакции	Частота побочных явлений, в %
Тошнота	95,6
Рвота	85,8
Диарея	29,0
Лимфоцитопения	25,7
Лейкопения	21,8
Тромбоцитопения	19,2
Эозинофилия	18,5
Облитерация вен, флебиты	9,5

ких дозах. При 2—3-дневном интервале между введениями у большинства больных исчезала тошнота, улучшался аппетит и денин. Предварительное (за 10—20 минут) введение аминазина у многих больных уменьшало или снимало тошноту и рвоту от НММ.

У 29% больных непосредственной реакцией на введение НММ была диарея, появляющаяся через 20—40 минут после инъекции без всяких предварительных ощущений, часто одновременно с рвотой. Диарея, как правило, носила профузный характер, была однократной, не повторяясь больше ни в течение дня введения, ни в последующие дни.

Характер непосредственных токсических реакций на НММ дает основания предполагать центральный механизм их развития, тем более что НММ обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, что связано с хорошей растворимостью этого вещества в липидах.

Попадание капель НММ на кожу приводит к безболезненной пигментации этого участка, бесследно проходящей самостоятельно через 2—5 недель (рис. 1). Появление пигментации



Рис. 1

предотвращается обмыванием кожи водой сразу после контакта с раствором НММ.

НММ следует вводить внутривенно с осторожностью — при попадании перапарата под кожу в этом участке появляется

гиперемия, инфильтрация и могут развиваться некротические изменения кожи и подлежащих тканей.

Среди побочных явлений, развивающихся при введении больным определенной суммарной дозы препарата, наиболее серьезным являлось угнетение гемопоэза (лейкопения и тромбоцитопения), которое было отмечено у 20% больных. В большинстве этих случаев было сочетание лейкопении и тромбоцитопении, у ряда больных была только лейкопения или только тромбоцитопения.

Угнетение гемопоэза, наступающее при лечении НММ, было выражено в различной степени — от умеренного уменьшения числа лейкоцитов и тромбоцитов до глубокой лейкопении и тромбоцитопении, вплоть до панцитопении. Степень угнетения

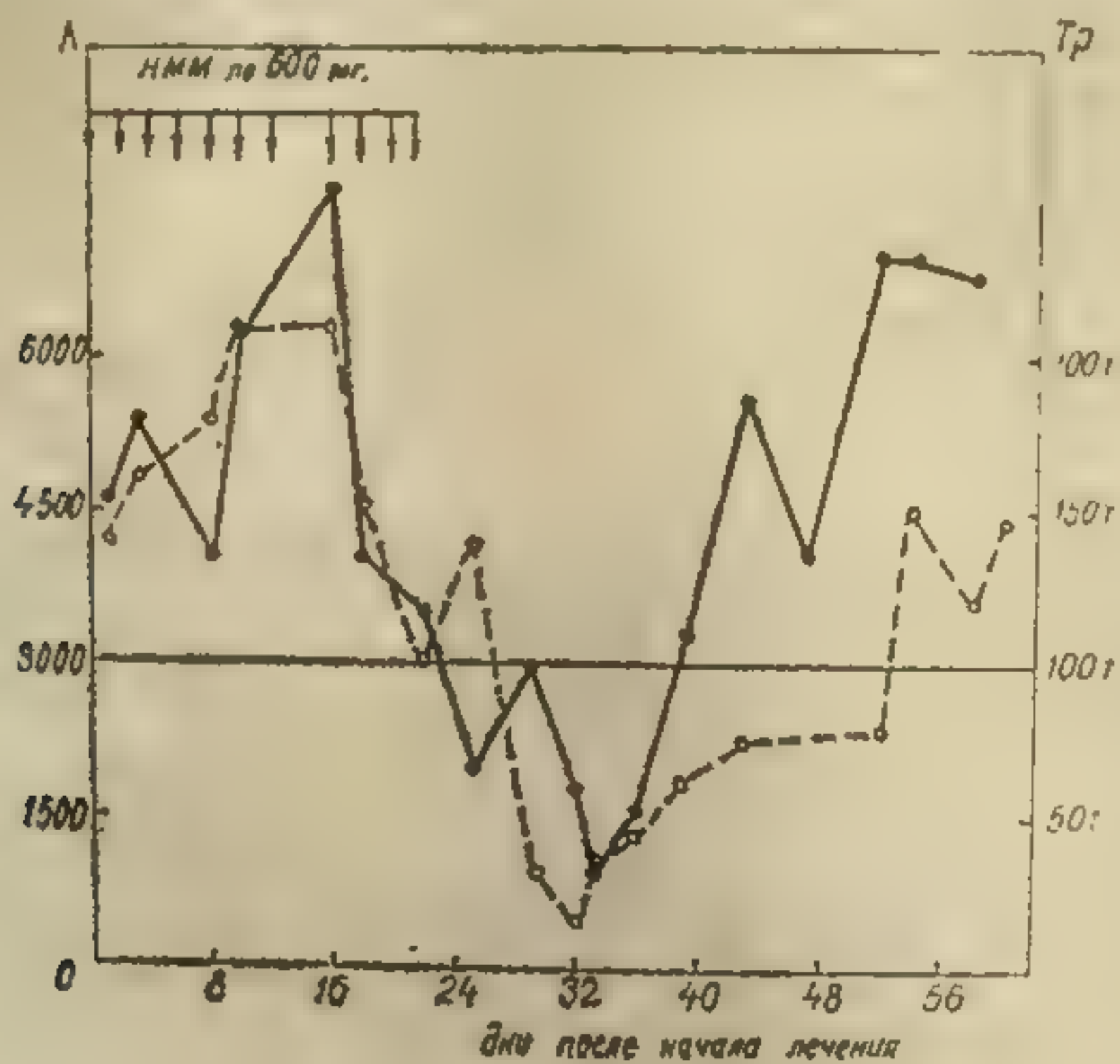
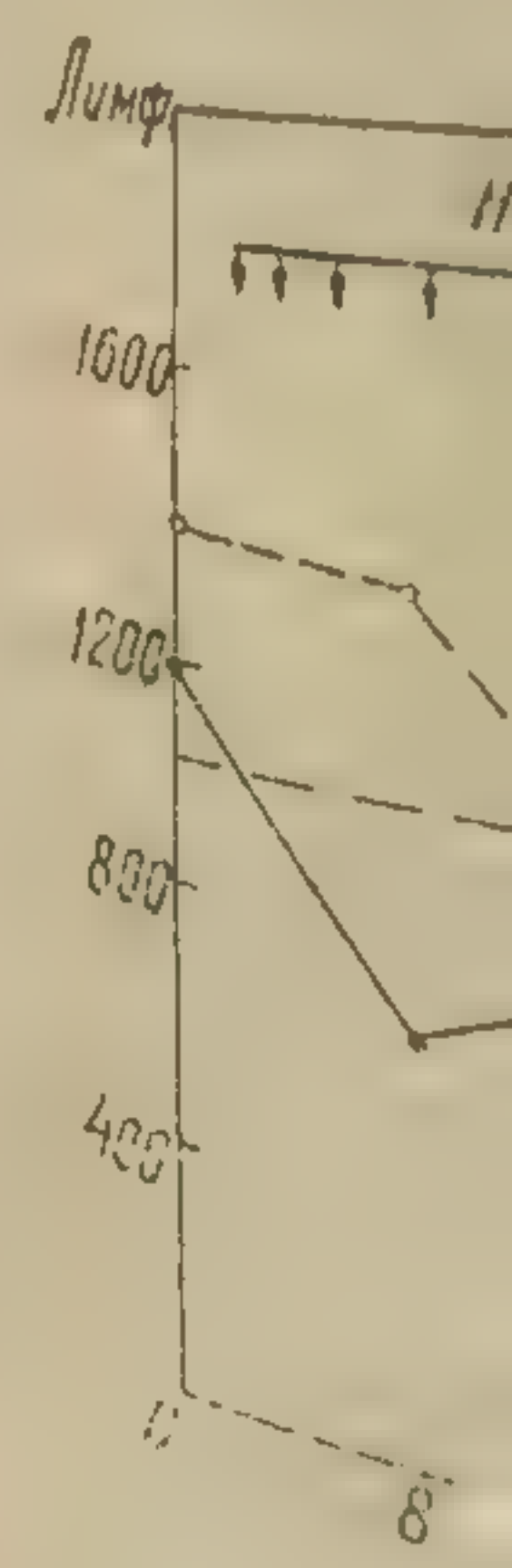


Рис. 2

гемопоэза, как правило, зависела от величины дозы препарата. Кроме того, в большинстве случаев глубокое угнетение гемопоэза наблюдалось у больных, ранее получавших лучевую или химиотерапию. Следует подчеркнуть, что в последнее время при применении НММ по указанной выше схеме у больных с «чувствительными» опухолями глубокого угнетения гемопоэза мы не наблюдали.

Миелотоксическое действие НММ зависит от величины разовой дозы препарата. Среди больных, получавших НММ в дозе не превышающей 10 мг/кг, угнетение гемопоэза различной степени отмечалось в 2 раза реже, чем среди больных, которым препарат вводили в дозах более 10 мг/кг (15% и 32% соответственно).

лечение НММ.
...ность лейкопении
...ей: в большин
На рис. 2 приведе
... числа лейкоци
...опении и тром
...цитопения появ
...опении и ликви
...е тромбоцитопения
...ениями.
В 25% случаев леч
...солютной и относите
...аев она не сочета
...а единственным
...з. Лимфоцитопения
...ния и держалась до
...ировалась в течени
...ая, в остальных д



...альное число лим
...ебалось у разных
...и. Зависимости мо
...ия лимфоцитопени
...е 18% случаев леч
...солютной и относит

Угнетение гемопоэза наступало в различные сроки после начала лечения НММ, чаще всего через 3—4 недели. Продолжительность лейкопении и тромбоцитопении колебалась от 3 дней. На рис. 2 приведены характерные примеры динамики изменения числа лейкоцитов и тромбоцитов при развитии глубокой лейкопении и тромбоцитопении во время лечения НММ. Тромбоцитопения появлялась обычно на несколько дней позже лейкопении и ликвидировалась также позже. Ни в одном случае тромбоцитопения не сопровождалась геморрагическими явлениями.

В 25% случаев лечение НММ сопровождалось развитием абсолютной и относительной лимфоцитопении; в большинстве случаев она не сочеталась с лейкопенией и тромбоцитопенией и была единственным проявлением действия НММ на гемопоэз. Лимфоцитопения обычно возникала в середине курса лечения и держалась до его конца. В половине случаев она ликвидировалась в течение нескольких дней после прекращения лечения, в остальных держалась еще 2—3 недели (рис. 3). Ми-

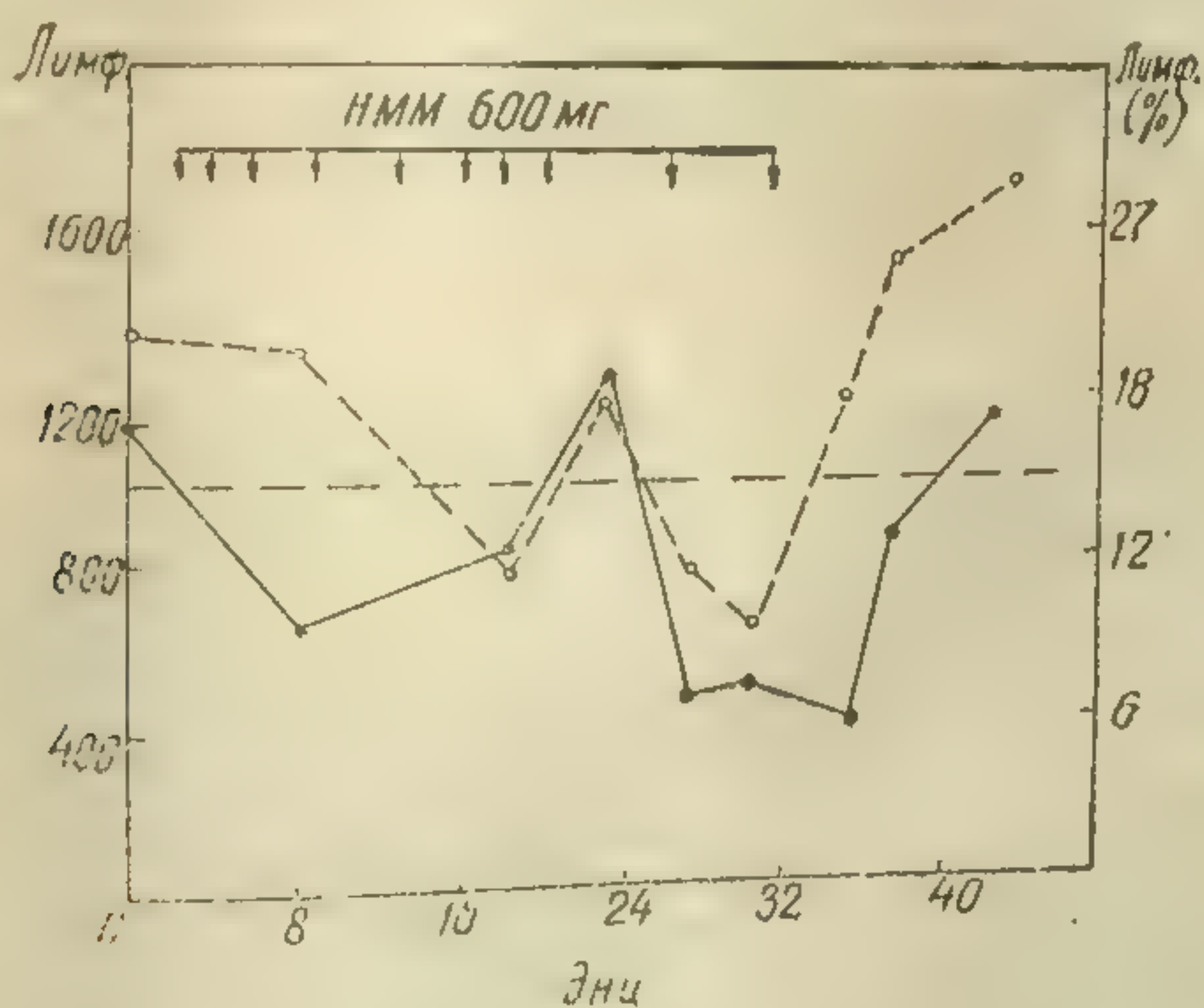


Рис. 3

нимальное число лимфоцитов при развитии лимфоцитопении колебалось у разных больных в пределах 200—700 в 1 мм^3 крови. Зависимости между дозами препарата и частотой появления лимфоцитопении не выявлено.

В 18% случаев лечение НММ сопровождалось появлением абсолютной и относительной эозинофилии, которая во всех

случаях появлялась во время курса лечения, держалась до конца лечения и быстро ликвидировалась после его прекращения (рис. 4). Повышение относительного числа эозинофилов колебалось в пределах 5—8%—30—40%. Зависимости между дозами препарата и появлением эозинофилии не отмечено.

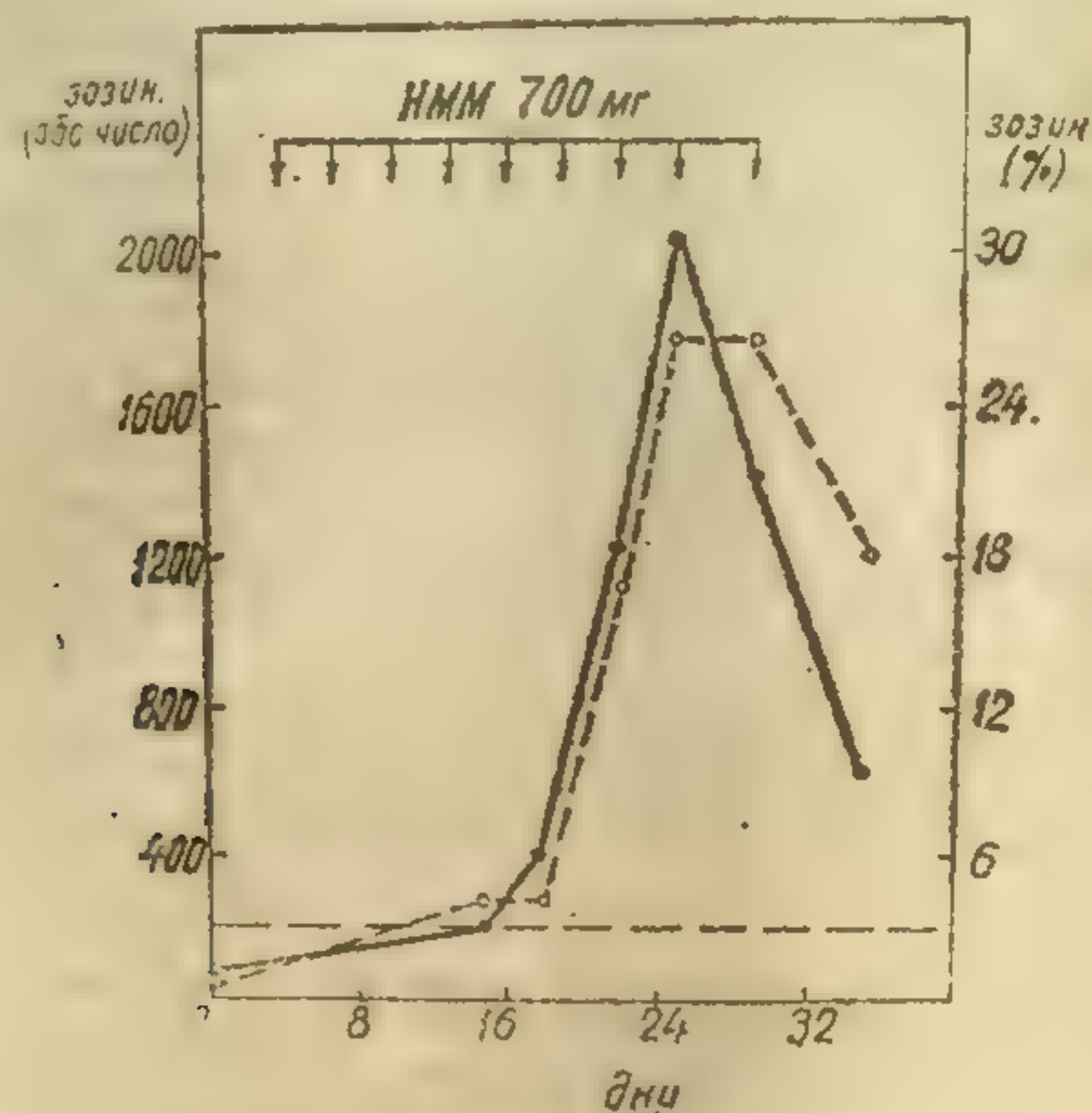


Рис. 4

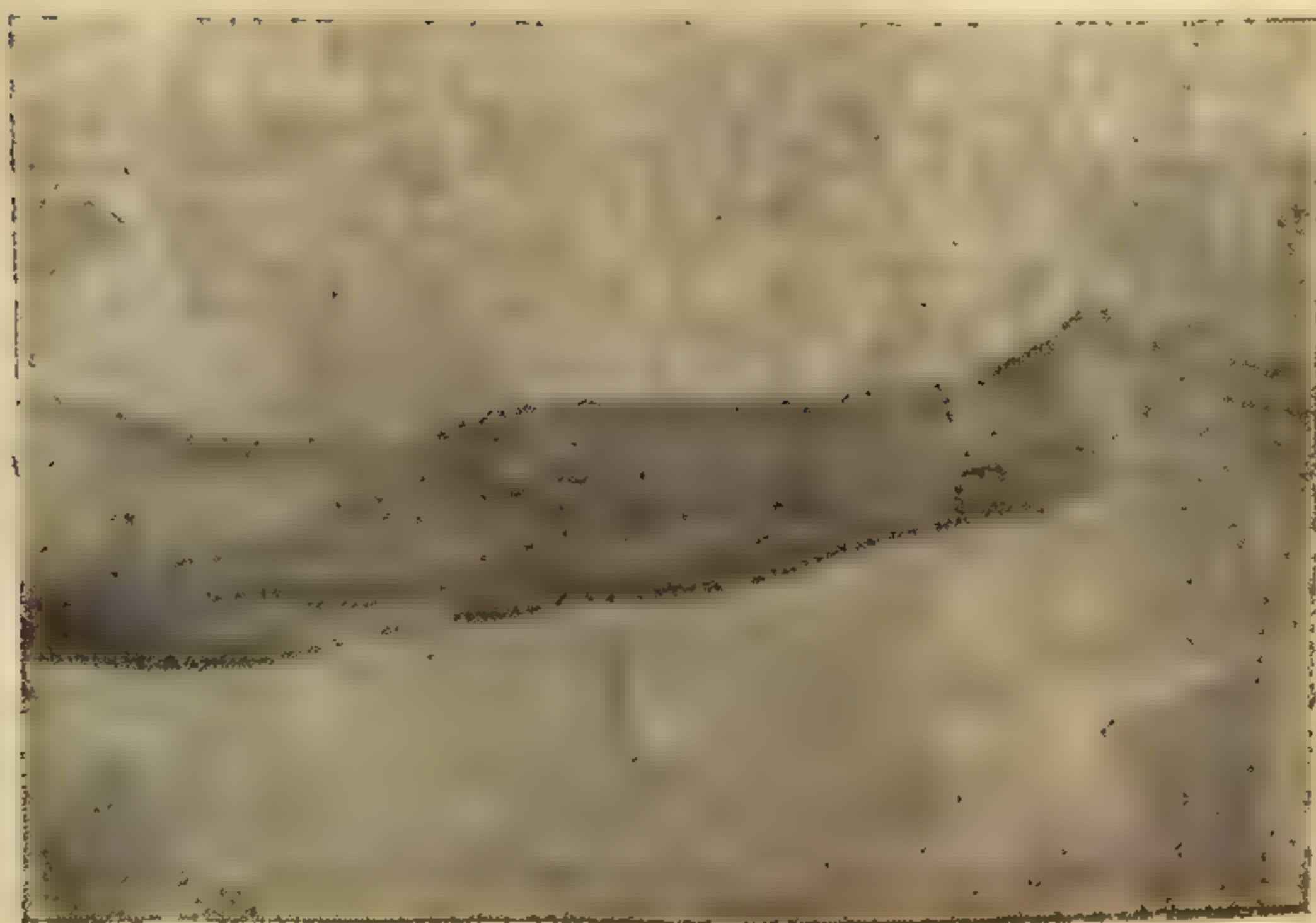


Рис. 5

В 10% случаев внутривенное введение НММ приводило к индурации стенок вены, в которую несколько раз вводили препарат, часто с пигментацией кожи по ходу вены. На рис. 5 видна пигментация кожи по ходу подкожных вен предплечья и плеча после инъекции НММ в одну из вен запястья. У некоторых больных после лечения НММ отмечались флебиты и облитерация вен. Изменения вен, вероятно, связаны с непосредственным (контактным) воздействием НММ на эндотелий сосудов.

Повторные исследования функций печени, почек и сердечно-сосудистой системы у больных, леченных НММ, показали, что НММ не оказывает токсического влияния на деятельность этих органов.

Таким образом, клиническое изучение НММ на достаточно большой группе больных не выявило таких осложнений, которые являются абсолютным противопоказанием для применения любого соединения в клинике. По характеру и степени выраженности токсических явлений НММ следует отнести к противоопухолевым препаратам, применение которых сопровождается более или менее значительными непосредственными токсическими проявлениями и умеренными отдаленными побочными явлениями. На современном уровне развития противоопухолевой химиотерапии подобная токсичность не может быть препятствием для применения препарата в клинике в случае его достаточной эффективности.

ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА

Л. В. ПЛАТИНСКИЙ, А. И. БОРИСОВ

К числу наиболее частых побочных явлений, вызываемых противоопухолевыми препаратами, относятся тошнота и рвота. Указанные осложнения нередко являются серьезным препятствием для дальнейшего лечения. Механизмы возникновения тошноты и рвоты при химиотерапии злокачественных опухолей и методы борьбы с ними изучены недостаточно.

Задачей настоящего исследования явились поиски эффективных антиэметиков для устранения тошноты и рвоты, вызванных нитрозометилмочевинной, оливомидином, дактиномицином и циклофосфаном. На первом этапе изучалось противорвотное действие препаратов фенотиазинового ряда — этаперазина, аминазина и френолона. При этом оценивалось не только уменьшение или исчезновение рвоты и тошноты, но и изменение самочувствия больных под влиянием антиэметиков.

Этаперазин, по экспериментальным данным, в 10 раз превосходит противорвотное действие аминазина, причем это действие значительно усиливается при парентеральном введении препарата.

Мы применяли этаперазин двумя методиками: 1) 10 мг перорально 3—4 раза в день (58 больных); 2) 30—80 мг перорально однократно за 2 часа до введения противоопухолевых препаратов (13 больных).

С целью выявления частоты и продолжительности рвотных актов первое введение цитостатиков осуществлялось без антиэметика, затем назначался препарат, а при отсутствии противорвотного эффекта препарат заменялся другим. Особое вни-

мание было уделено этаперазину, который был наиболее эффективным противорвотным средством

Выраженный эффект при применении этаперазина наблюдался у 31 из 42 больных.

Наиболее благоприятное действие этаперазина отмечалось при применении циклофосфана и дактиномицина. Как неопределенный можно охарактеризовать эффект при рвоте, вызванной оливомицином. Нельзя назвать удовлетворительными результаты, полученные при попытке купировать рвоту, вызванную нитрозометилмочевинной. Следует отметить, что уменьшение или прекращение рвоты в ряде случаев усиливало тошноту или вызывало значительное ухудшение самочувствия и больные отказывались от приема этаперазина.

Побочные явления этаперазина наблюдались у 15 больных. Сонливость, вялость, головокружение, заторможенность зарегистрированы у 11 человек. Кратковременные явления паркинсонизма отмечались у 1 больного, депрессия наблюдалась у 2 больных, зрительные галлюцинации — у 1 больного. Эти осложнения были кратковременны и прекратились после отмены этаперазина.

Изучение противорвотного действия аминазина (в сочетании с димедролом) проводилось у 12 больных, которые получали нитрозометилмочевину одновременно с дактиномицином. Аминазин вводился внутримышечно (по 25 мг) непосредственно перед введением или сразу после введения нитрозометилмочевины. Улучшение самочувствия и уменьшение рвоты имели место у 8 больных. Побочные явления выражались в сонливости и вялости у 10 больных, снижении артериального давления — у 6 больных.

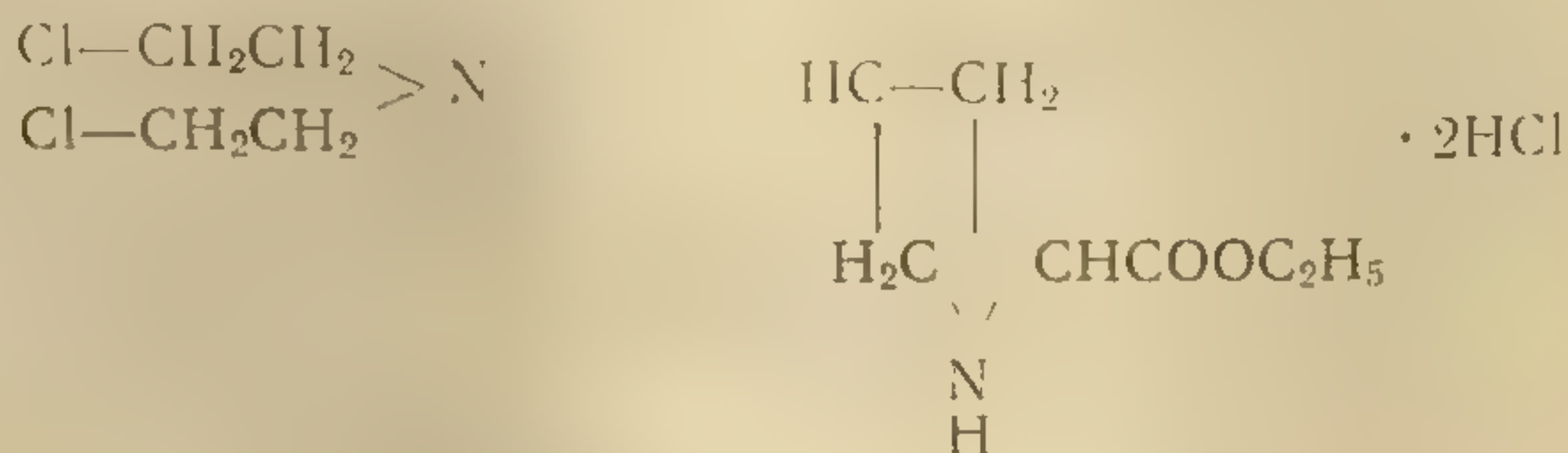
Френолон применялся внутримышечно по 5 мг 6 больным, получавшим нитрозометилмочевину. Прекращение рвоты и значительное улучшение самочувствия отмечались у 4 больных. Из побочных явлений наблюдались эйфория и головокружение.

Таким образом, из препаратов фенотиазинового ряда наиболее эффективными противорвотными средствами оказались френолон и аминазин (в сочетании с димедролом) при парентеральном введении. Этаперазин при лечении нитрозометилмочевинной, оказывая выраженное противорвотное действие (особенно в высоких разовых дозах), мало влияет на тошноту и субъективное улучшение. Однако он значительно облегчает переносимость других противоопухолевых препаратов.

ПЕРВАЯ ФАЗА КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ НОВОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА АЗИПРИНА

В. И. АСТРАХАН, М. Р. ЛИЧИННИЦЕР, Н. И. ПЕРЕВОДЧИКОВА,
В. И. ГУРЕВИЧ, И. П. АНОХИНА

Азиприн представляет собой дихлоргидрат этилового эфира 4/ди-(2-хлорэтил)-/-амино-L-пролина и имеет структурную формулу:



Азиприн — слегка желтоватый порошок, хорошо растворимый в воде, спирте, хлороформе, температура плавления 84° С, гигроскопичен.

При изучении противоопухолевой активности у экспериментальных животных отмечено торможение роста карциносаркомы Уокера (84%), саркомы Йенсена (94%), саркомы — 298 (47%), холангиомы РС-1 (52%), саркомы — 37 (27%), саркомы — 45 (38%), меланомы Гардинг-Пасси (45%), увеличение продолжительности жизни животных с гепатомой Зайделя и лимфосаркомой лно-1 (Е. М. Шамаева и др., 1966).

В этих экспериментах были использованы максимально переносимые дозы, вызывавшие лейкопению за счет снижения

нейтрофилов и лимфоцитов. Максимальная переносимая доза (МПД) при однократном введении мышам составила 375 мг/кг, а при введении через 48 часов — 80 мг/кг \times 6 доз. МПД при многократном введении крысам через 72 часа была 60 мг/кг \times 5 доз.

Подробное фармакологическое исследование азипринна проведено у кошек, собак, мышей, крыс (А. Г. Пономарева, 1969).

При введении азипринна кошкам в дозе от 1 до 150 мг/кг отмечено снижение артериального давления и углубление дыхания. Эти эффекты нарастали при повышении дозы препарата. В дозах 25—100 мг/кг азипринн оказывал кратковременное возбуждающее действие на кошек. Повышение двигательной активности у мышей наблюдали после дозы от 1 до 10 мг/кг, а после введения 100 мг/кг возбуждающий эффект сменялся реакцией угнетения. Аналогичные данные получены у крыс.

Один из авторов этой работы (И. П. Анохина) изучала действие азипринна на электрическую активность головного мозга крыс. Азипринн вводили внутрибрюшинно в различных дозах (50, 250, 350 мг/кг). Действие препарата проявлялось через 30 минут и характеризовалось появлением на ЭЭГ синхронизированных ритмов 6 или 9—10 кол/сек. Синхронизация была вначале кратковременна, а затем более длительна. Она появлялась в подкорковых отделах, а затем в коре головного мозга.

В некоторых опытах животным после воздействия на них азиприном вводили галоперидол (3 мг/кг подкожно). При этом наблюдалось усиление синхронизации во всех отведениях как по длительности, так и по амплитуде.

Если галоперидол вводили до азипринна, отмечалось возникновение типичных для галопериодов синхронизированных волн, и на этом фоне азипринн не оказывал своего действия на электроэнцефалограмму.

Первая фаза клинического изучения азипринна проведена у 19 больных (13 мужчин и 6 женщин) с различными злокачественными опухолями. В возрасте до 50 лет было 11 больных, 51—60 лет — 5 больных, старше 60 лет — 3 больных. Общее состояние больных было удовлетворительным. Один больной прежде получал цитостатическую терапию.

Азипринн вводили внутривенно по 200—400 мг в 20 мл физиологического раствора ежедневно или через день. Отмечено, что внутривенное введение этих доз лекарств вызывало умеренную тошноту у 2 больных и рвоту через 3—4 часа после инъекции у 3 больных. Однако эти побочные эффекты могут быть уменьшены применением антиэметических лекарств и не препятствуют завершению курса лечения.

Таким образом, разовая доза 400 мг представляет терапев-

тическую дозу при введении ежедневно или через день и не является максимально переносимой.

9 больных получали азиприн ежедневно: по 200 мг (1 больной), по 400 мг (1 больной), попеременно по 200—400 мг (7 больных). Остальные 10 больных получали азиприн по 400 мг через день.

Курсовая доза составляла по 3 г у 3 больных, 3—3,9 г — у 4 больных, 4—4,9 г — у 3 больных, 5—5,9 г — у 6 и 6—6,9 г — у 3 больных. Курсовая доза в мг/кг: до 50 мг/кг (3 больных), 50—59 мг/кг (5), 60—69 мг/кг (2), 70—79 мг/кг (2), 80—89 мг/кг (3), 90—99 мг/кг (4 больных).

Длительность лечения была до 19 дней у 6 больных, 20—29 дней — у 7 больных, 30—39 дней — у 6 больных.

У 15 из 19 больных лечение азиприном было прекращено в связи с развитием токсических эффектов.

Влияние на кроветворение отмечено у 7 больных (37%). Умеренная лейкопения (2500—3000 в 1 мм^3) длительностью до 5 дней возникла у 6 больных, значительная лейкопения (1500 в 1 мм^3) длительностью до 10 дней — у 1 больного. У 3 больных лейкопения сопровождалась тромбоцитопенией от 80 000 до 100 000 в 1 мм^3 длительностью до 10 дней.

Лейкопения и тромбоцитопения не сопровождалась инфекционными осложнениями или геморрагическим синдромом.

Умеренная лейкопения (без тромбоцитопении) развилась у одного больного при введении азиприна по 200 мг ежедневно в течение 22 дней (54 мг/кг, интенсивность лечения 2,5 мг/кг/день), а у другого — при введении по 200—400 мг ежедневно в течение 15 дней (71 мг/кг, 4/7 мг/кг/день). Более значительное угнетение кроветворения (лейкопения или тромбоцитопения) отмечено после введения азиприна до 400 мг через день в течение 18 и 36 дней (64 и 89 мг/кг, 3 и 2,5 мг/кг/день).

Нервно-психические нарушения при лечении азиприном наблюдались у 11 из 19 больных (58%). У всех 11 больных отмечались головная боль, головокружение, нарушение сна, возбуждение, появление нистагма, тремора, гиперкинеза мышц. Эти симптомы развивались постепенно в середине курса и нарастали при продолжении введения лекарства. У 4 больных описанные выше симптомы были резко выражены и сопровождались зрительными и слуховыми галлюцинациями, своеобразной картиной токсического психоза.

Развитие психоза при лечении азиприном можно условно разделить на три фазы: невротическую, иллюзорную и делириозную.

Вначале больные становились тревожными, жаловались на неприятные ощущения внутри, просили каких-нибудь таблеток для успокоения. Эти явления нарастали к вечеру. Появлялась

иногда, больные что-то искали, подходили к медицинскому персоналу, спрашивали, «не вызывали ли их». В незнакомых людях узнавали своих родственников, подходили к картинам и спрашивали: «Почему нарисован их дом и что это означает» и т. д.

Вечером развивался психоз, который можно было квалифицировать как острый токсический делирий. Больные в страхе бросались в угол комнаты, пытались от кого-то защититься руками, кричали, хватали различные предметы и бросали их в сторону окна, двери или вентиляционной решетки. После улучшения состояния больные рассказывали, что видели «каких-то страшилищ», которые проникали в палату через дверь, окно, вентиляционные решетки. Характерной особенностью этого галлюцинаторного образа был элемент «перетяжки», условно нами названный. Больные отмечали, что из дверей, окон, щелей вылезало «это страшилище», заполняло всю комнату, при этом, как «песочные часы», «протянутый платок через кольцо», «подушка через прутья постели», суживалось в местах мнимого проникновения в помещение.

Купировать это состояние удавалось лишь внутривенным введением 3 мг галоперидола. Производные фенотиазина (ампиазин, тизерцин, френолон) не давали желаемого эффекта.

Появление нервно-психических расстройств имели связь с курсовой дозой и интенсивностью лечения. Так, развитие психоза имело место при введении наиболее высоких доз 92 мг/кг — 98 мг/кг (в течение 27—30 дней 5200—7200 мг; интенсивность лечения — 3,1—3,5 мг/кг/день).

Первые симптомы появлялись в середине курса, а затем признаки токсикоза нарастали.

У 4 больных лечение было прервано при резких нервно-психических расстройствах (нарушение сна, снижение слуха, головокружение, плаксивость, боязнь темноты, тремор, нистагм и т. д.), учитывая опасность развития психоза. Курсовая доза азипринна у этих больных составляла 2800—6200 мг (40—84 мг/кг) за 15—40 дней (интенсивность лечения 1,5; 2,4; 3,0; 1,7; 2,1 мг/день соответственно).

У одного больного причиной прекращения лечения было головокружение и нарушение сна.

Нервно-психические расстройства сочетались с угнетением кроветворения только у 2 больных, в остальных случаях лейкопения и тромбоцитопения не появлялись, несмотря на введение больших доз азипринна. Трое больных получили второй курс лечения через 2—4 месяца в тех же разовых и курсовых дозах. Побочные эффекты повторной терапии были аналогичны тем, которые отмечены во время первого курса лечения.

ОЦЕНКА ИММУНОДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ВСNU, ФТОРАФУРА И КАРМИНОМИЦИНА

Т. А. НОСОВА, Т. А. БЕРЕЗИНА

В последние годы в патогенезе злокачественных новообразований все большее место отводится иммунологическим нарушениям. Имеются данные о том, что развитие опухолевого процесса сопровождается снижением иммунологических потенций организма (Р. М. Радзиховская, 1971).

Поскольку противоопухолевые средства являются цитостатиками, а становление иммунитета обязательно предполагает пролиферацию клеток, неизбежным следствием химиотерапии опухолей является иммунодепрессивный эффект (В. А. Бабичев, Б. С. Утешев и др., 1972).

В связи с этим перед экспериментальной и клинической онкологией стоит задача отработки таких режимов введения препаратов, при которых максимум противоопухолевого действия сочетался бы с минимумом угнетения иммунитета.

В настоящей работе были изучены иммунодепрессивные свойства 3 противоопухолевых препаратов: ВСNU, фторафура и карминомицина. В качестве модели нами была выбрана система первичного иммунологического ответа мышей на эритроциты барана. В работе использовали мышей линии СВА весом 18—20 г. Были поставлены 2 серии экспериментов. В 1 серии изучали влияние этих веществ на антителообразование при введении их животным в различные сроки по отношению ко дню иммунизации: за 24 часа до антигенной стимуляции, вместе с ней, через 24 часа, 48 и 72 часа. Препараты вводили однократно, внутрибрюшинно в следующих дозах: ВСNU — 20 мг/кг, фторафур — 500 мг/кг, карминомицин —

1,5 мг/кг. На четвертые сутки после антигенной стимуляции (0,5 мл 5% эритроцитов барана) в селезенке мышей определяли количество антителообразующих клеток с помощью метода локального гемолиза в агаре по N. Jserne и A. Nordin (1963).

Полученные экспериментальные данные представлены в таблице 1. Анализ кривых «время-эффект» показывает, что ВСНУ и карминомицин в одинаковой степени подавляют иммунологический ответ во всех сериях экспериментов, но наиболее сильное снижение числа антителообразующих клеток в селезенке мышей происходит при введении ВСНУ и карминомицина за 24 часа до антигенной стимуляции и на вторые сутки после нее (до 1 % от контроля).

Как известно, в основе иммунодепрессивного действия большинства цитостатиков лежит их влияние на пролиферацию иммунокомпетентных клеток, в силу этого максимум действия многих иммунодепрессантов приходится на вторые сутки первичного иммунологического ответа (Т. Makinodan, 1970). Именно в этот период происходит выход иммунокомпетентного клона из равновесного состояния и начало его экспоненциального роста. Тот факт, что BCNU и карминомицин приблизительно в одинаковой степени действуют на формирование популяции антителообразующих клеток на всех сроках иммуногенеза (С. П. Шаповалова, 1974 г.), можно рассматривать как влияние этих препаратов не только на «делящиеся», но и на «покоящиеся» клетки. На основании этих данных можно предположить, что карминомицин, как и все антибиотики антрациклинового ряда, является ингибитором синтеза ДНК (Ю. В. Дудник, 1973).

Первичная фармакологическая реакция BCNU как алкилирующего агента заключается в присоединении алкильных радикалов к молекулам ДНК. Причем хотя этот процесс протекает наиболее интенсивно в делящихся (ДИК — синтезирующих клетках), он имеет место, вероятно, и в «покоящихся» клетках. «Покоящаяся» клетка — носитель алкилированных молекул ДНК — сохраняет свою жизнеспособность и функциональную активность до тех пор, пока она под влиянием адекватного стимула не вступает в митотический цикл. Иными словами, молекулярные «поломки» в генетическом аппарате клетки, вызванные алкилирующими агентами (также как и радиационные повреждения), могут длительно сохраняться и проявляться лишь в момент вступления клетки в митотический цикл. Вероятно, при введении BCNU животным до иммунизации, одновременно с ней и через сутки после нее имеют место именно эти процессы. Поэтому степень торможения иммуногенеза под влиянием BCNU практически одинакова во

Время введения	BCNU		Фторафур		Карминомидин	
	число ядросо- державных кл.	число АОК	число ядросо- державных кл.	число АОК	число ядросо- державных кл.	число АОК

Таблица 1

Влияние BCNU, фторафура и карминомицина на количество
ядросодержащих клеток и антителиобразующих клеток (АОК)

Время введения препарата	BCNU		Фторафур		Карминомицин	
	число ядросо- держащих кле- ток в селезенке ($\cdot 10^6$)	число АОК в селезенке ($\cdot 10^3$)	число ядросо- держащих кле- ток в селезен- ке ($\cdot 10^6$)	число АОК в селезенке ($\cdot 10^3$)	число ядросо- держащих кле- ток в селезенке ($\cdot 10^6$)	число АОК в селезенке ($\cdot 10^3$)
контроль	263 \pm 71	48 \pm 19	202 \pm 63	72 \pm 43	164 \pm 39	78 \pm 20
— 24 часа	122 \pm 42	4 \pm 2	80 \pm 23	88 \pm 8	61 \pm 32	8 \pm 2
0	193 \pm 32	11 \pm 6	130 \pm 16	24 \pm 11	54 \pm 39	17 \pm 2
+ 24 часа	107 \pm 17	13 \pm 4	91 \pm 21	0,9 \pm 0,4	38 \pm 14	4 \pm 2
+ 48 час.	115 \pm 25	5 \pm 3	114 \pm 19	8 \pm 3	58 \pm 28	2 \pm 1
+ 72 час.	239 \pm 67	7 \pm 3	123 \pm 19	29 \pm 7	83 \pm 32	20 \pm 3

всех сериях. Особенностью действия на делящиеся клетки BCNU по сравнению с другими алкилирующими агентами, например циклофосфаном, является то, что этот препарат резко удлиняет фазу S генерационного цикла (R. Gong, 1970). Отсюда следует, что, возможно, BCNU даст не только типичную репродуктивную гибель клеток, свойственную всем алкилирующим агентам, но вызывает и «подпороговые» нарушения в метаболизме, которые ведут к задержке прохождения генерационного цикла. Эти предположения также помогают объяснить отсутствие критических периодов в действии BCNU на первичный иммунологический ответ.

Поскольку полученные в первой серии экспериментальные данные показывают, что вторые сутки первичного иммунологического ответа являются «горячей точкой» иммуногенеза, то исследования во второй серии — определение кривых «доза-эффект» — проводили на 48 часу иммунологического ответа. Результаты представлены в табл. 2, 3, 4.

Таблица 2

Влияние карминомина на количество антителообразующих (АОК) и вес иммунокомпетентных органов при введении различных доз через 48 часов после иммунизации

Доза карминомина (мг/кг)	Число животных	Вес (г)	Вес селезенки	Число ядросодержащих клеток в селезенке ($\cdot 10^6$)	Число АОК на 10^6 ядросодержащих клеток селезенки	Число АОК во всей селезенке ($\cdot 10^3$)
контроль	7	23 ± 2	160 ± 15	177 ± 53	610 ± 221	103 ± 39
0,5	7	19 ± 4	160 ± 17	175 ± 57	460 ± 335	69 ± 28
0,75	9	17 ± 5	121 ± 25	86 ± 54	450 ± 272	47 ± 16
1,0	9	18 ± 3	138 ± 20	129 ± 58	556 ± 445	51 ± 20
1,25	9	19 ± 5	155 ± 12	97 ± 25	431 ± 206	36 ± 11
1,5	9	20 ± 4	140 ± 10	66 ± 12	466 ± 108	30 ± 5

Нами было обнаружено, что кривые «доза-эффект» у карминомина, фторафура и BCNU являются весьма сходными. Иммунодепрессивный эффект в первом приближении экспоненциально нарастал с увеличением дозы препаратов.

Доза BCNU	Число	Вес тимуса	Вес селезенки	Число ядросодержащих клеток	Число АОК на 10^6 ядросодержащих клеток	Число АОК во всей селезенке
-----------	-------	------------	---------------	-----------------------------	---	-----------------------------

Таблица 3

Влияние BCNU на количество антителообразующих клеток (АОК) и вес иммунокомпетентных органов
при введении различных доз через 48 часов после иммунизации

Доза BCNU (мг/кг)	Число животных	Вес тимуса (мг)	Вес селезенки (мг)	Число ядросодер- жащих клеток в селезенке ($\cdot 10^6$)	Число АОК на 10^6 ядросодер- жащих клеток селезенки	Число АОК во всей селезенке ($\cdot 10^3$)
контроль	27	$21 \pm 3,6$	$188 \pm 9,4$	238 ± 64	244 ± 97	45 ± 16
0,5	11	$19 \pm 2,2$	$197 \pm 17,8$	$143 \pm 27,9$	$578 \pm 358,6$	67 ± 18
1,0	17	$20 \pm 4,4$	$191 \pm 18,5$	$181 \pm 15,3$	$228 \pm 174,7$	$46 \pm 23,1$
5,0	6	$25 \pm 5,2$	$181 \pm 23,4$	$224 \pm 57,2$	$30 \pm 10,4$	$9 \pm 5,2$
10	6	$16 \pm 2,6$	$124 \pm 28,6$	$166 \pm 67,6$	$30 \pm 18,2$	$5 \pm 2,6$
15	6	$13 \pm 2,8$	96 ± 28	$103 \pm 33,6$	$45 \pm 16,8$	$5 \pm 2,5$
20	14	$18 \pm 3,7$	$103 \pm 9,5$	$70 \pm 13,6$	$74 \pm 26,6$	$5 \pm 1,9$
30	10	$15 \pm 3,2$	$97 \pm 27,4$	$64 \pm 15,9$	$44 \pm 31,3$	3 ± 2
40	13	$14 \pm 2,2$	86 ± 11	$48 \pm 6,6$	$72 \pm 38,5$	$3 \pm 1,7$

Влияние фторафура на количество антителообразующих клеток АОК и вес иммунокомпетентных органов при введении различных доз через 48 часов после иммунизации

Доза фторафура (мг/кг)	Число животных	Вес (г)	Вес селезенки (мг)	Число ядросодержащих клеток в селезенке ($\cdot 10^6$)	Число АОК на 10^6 ядросодержащих клеток селезенки	Число АОК во всей селезенке ($\cdot 10^3$)
контроль	8	22 \pm 1	178 \pm 21	221 \pm 46	357 \pm 106	79 \pm 8,5
25	9	17 \pm 2	130 \pm 8	245 \pm 51	531 \pm 94	130 \pm 20
50	10	16 \pm 2	145 \pm 13	215 \pm 35	270 \pm 53	58 \pm 4
100	13	19 \pm 5	143 \pm 28	159 \pm 25	264 \pm 59	42 \pm 9
150	9	17 \pm 2	133 \pm 10	120 \pm 31	177 \pm 51	21 \pm 4
200	15	17 \pm 3	125 \pm 14	170 \pm 27	151 \pm 35	25,6 \pm 7
250	7	20 \pm 1	114 \pm 10	134 \pm 32	187 \pm 40	25 \pm 4
300	14	17 \pm 1	109 \pm 6	115 \pm 16	183 \pm 29	21 \pm 3
400	8	19 \pm 2	86 \pm 22	113 \pm 27	109 \pm 16	12 \pm 3
500	9	20 \pm 2	73 \pm 15	111 \pm 29	72 \pm 28	8,1 \pm 3

и на общее количество антител. Под влиянием фторафура (1,5 мг/кг) отмечено падение числа антител. Например, эквивалентное количество клеток в селезенке составило (на 56-й день) 1,5 мг/кг.

контроля.

Еще более сильное падение отмечено при введении фторафура (1,5 мг/кг) равной 1,5 мг/кг.

Сопоставление данных и антител. Показано, что иммунокомпетентность (ядросодержащих клеток) — до 30% от введенной дозы.

От введения фторафура (1,5 мг/кг) отмечено падение числа антител. Например, эквивалентное количество клеток в селезенке составило (на 56-й день) 1,5 мг/кг.

Представлялось целесообразным сравнить иммунодепрессивный эффект противоопухолевых препаратов, в основе которого лежит угнетение пролиферации активированных антигеном лимфоидных клеток, с токсическим действием в отношении всей популяции лимфоидных клеток. Для этого сравнивали влияние препаратов на антителообразующие клетки селезенки и на общее количество ядросодержащих клеток (табл. 2, 3, 4).

При однократном введении фторафура в дозах 100 мг/кг и выше происходило заметное снижение числа ядросодержащих клеток в селезенке, причем наиболее сильное падение клеточного состава (на 50% от контроля) наблюдалось от дозы 500 мг/кг.

Под влиянием карминомина количество ядросодержащих клеток в селезенке снижалось сильнее, чем от фторафура. Так, например, эквитоксичные дозы ($1/2 LD_{50}$) карминомина и фторафура (1,5 мг/кг и 500 мг/кг соответственно) вызывали падение числа ядросодержащих клеток до 37% и 50% от контроля.

Еще более сильное снижение клеточных элементов в селезенке было отмечено при введении BCNU. Даже от дозы 40 мг/кг равной LD_{10} , количество ядросодержащих клеток уменьшалось до 15% от контроля.

Сопоставление действия каждого вещества на ядросодержащие и антителообразующие клетки позволяет прийти к заключению, что иммунодепрессивный эффект карминомина идет параллельно (возможно, является следствием) снижению ядросодержащих клеток селезенки. Так, от дозы 1,5 мг/кг число ядросодержащих клеток снижалось до 37%, а антителообразующих — до 30% от контроля. Приблизительно такой же параллелизм между этими параметрами наблюдался и при других дозах.

От введения фторафура наблюдалось заметное расхождение между иммунодепрессивным эффектом и снижением числа ядросодержащих клеток в области высоких значений доз. При этом угнетение антителообразования было приблизительно в 5 раз сильнее выражено по сравнению со снижением числа ядросодержащих клеток.

Под воздействием алкилирующего агента BCNU снижение числа антителообразующих клеток было в 2—3 раза выше, чем уменьшение общего количества ядросодержащих клеток.

Таким образом, иммунодепрессивный эффект фторафура и BCNU превышает угнетение общего клеточного состава селезенки.

Следует отметить, что степень превышения иммунодепрессивного эффекта над лимфолитическим зависит от дозы препарата. В связи с этим отработка оптимальных режимов введения приобретает особенно важное практическое значение.

ВЗ
И
НЕКО

Э. А. ГРА

При в
дающим
ратов на
90 кролик
статическ
проводила
мускулату
холь Бра
последую
ским раст
качестве
препарата
1 мл/мин.
следующи
гкнях 40
270% ис
6,54—6,70
Морф
ний эфф
проводил
ские иссл
го токсич
лось из
ткань бр
перфудир
исключен

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ТОКСИЧЕСКИМ И АНТИБЛАСТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ НЕКОТОРЫХ АЛКИЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Э. А. ГРАНТ, И. Я. ЗИТАРЕ, Э. В. МУРНИЕЦЕ, В. М. БРАМБЕРГА

При выявлении возможного параллелизма между повреждающим действием алкилирующих антибластических препаратов на опухолевую и нормальную ткань в эксперименте на 90 кроликах одновременно определялось токсическое и цитостатическое действие препарата этимидина. Для этой цели проводилась изолированная перфузия конечности кролика, в мускулатуру которого была перевита экспериментальная опухоль Брауна-Пирс. Длительность перфузии — 50 минут с последующим промыванием сосудов конечности физиологическим раствором или донорской кровью в течение 20 минут. В качестве перфузата использовалась донорская кровь, доза препарата 3 и 6 мг на 50 мл перфузата; скорость перфузии — 1 мл/мин. Для усиления действия препарата были применены следующие методы: 1) местная гипертермия (температура в тканях $40-42^{\circ}\text{C}$), 2) местная гипероксия ($p\text{O}_2$ в тканях $160-270\%$ исходного уровня), 3) местный ацидоз ($p\text{H}$ в тканях $6,54-6,70$).

Морфологические изменения, характеризующие полученный эффект, определялись через 48 часов после перфузии: проводились гистологические, цитологические и цитохимические исследования опухолевой ткани. Для выявления местного токсического действия препарата в такой же срок проводилось изучение изменения миелогаммы: костно-мозговая ткань бралась из проксимальной части большеберцовой кости перфудированной конечности. Кроме того, для контроля и для исключения возможности общетоксического влияния препара-

та исследовался костный мозг другой конечности и периферическая кровь.

По разработанному нами методу были выявлены морфологические признаки, характеризующие степень повреждения опухолевых клеток, что делало возможным все результаты опытов разделить в зависимости от степени повреждения опухолевой ткани.

Полученную путем использования стимулирующих факторов градацию антибластического эффекта можно было, таким образом, сравнивать с местным токсическим эффектом. При этом было установлено, что наименьшие изменения опухолевой ткани, обусловленные действием этимидина в дозе 3 мг/50 мл или только влиянием гипертермии или гипероксии, связаны с появлением лишь незначительных изменений миелограммы — умеренным снижением количества незрелых форм миелоидного ряда и ретикулоэндотелиальных клеток. Было выявлено также умеренное падение количества незрелых форм эритробластического ряда.

Более выраженное антибластическое действие, обусловленное действием более высокой (6 мг/50 мл) дозы этимидина или же этимидином (3 мг/50 мл) в условиях гипертермии и гипероксии, сочеталось с появлением выраженных изменений в миелограмме: на фоне уменьшения общего количества ядро-содержащих клеток отмечалось резкое повышение процентного содержания плазматических клеток, а также голых ядер и разрушенных форм клеток костного мозга. Недифференцируемые формы клеток составили в среднем 1/3 всех клеточных элементов. Наблюдались также и дегенеративные изменения (распад ядра, цитоллиз, появление токсической зернистости, вакуолизации ядра и цитоплазмы и др.).

Наконец, наиболее выраженное повреждающее действие, оказанное на опухолевую ткань этимидином в условиях ацидоза или же ацидозом в комбинации с другими стимулирующими антибластическое действие факторами, было связано со значительными изменениями в костном мозгу. В препаратах наблюдались лишь отдельные элементы кроветворной ткани: полностью исчезли малодифференцированные клеточные элементы и молодые формы миелоидного и эритробластического ряда. Среди найденных клеток были преимущественно лимфоидные элементы и моноциты; большинство клеточных элементов были с явлениями деструкции, отмечалось много голых ядер и теней клеток. Можно, таким образом, заключить, что в условиях проведенного нами опыта степень тяжести местных токсических изменений соответствует выраженности антибластического эффекта, т. е. имеется определенный параллелизм

между токсическим и лечебным действием примененного препарата.

Для проверки предположения о существовании такой же взаимосвязи и в клинике было обследовано 40 больных с карциноматозными экссудатами; опухолевый процесс был различной локализации и гистологического строения. Повторные пункции плевральной или брюшной полости, при которых был получен эксфолиативный материал для исследования, сопровождались введением разных алкилирующих препаратов внутрисполостно (тиофосамид, сарколизин, циклофосфан, нифурон). Эффект внутрисполостной химиотерапии определялся клинически (продолжительность жизни, интервал между повторными пункциями), а также цитологически, путем определения процентуального соотношения неизменных и дистрофически измененных опухолевых клеток и определением наиболее значимых морфологических признаков, характеризующих степень поражения по такому же методу, как это делалось в эксперименте. Для сопоставления выявленного таким образом терапевтического эффекта с действием препарата на нормальные клетки, т. е. с его токсическим действием, такому же цитологическому анализу были подвергнуты и нормальные мезотелиальные клетки, полученные при пункции. Для градации обнаруженных изменений все мезотелиальные клетки делились на две группы: 1) с невыраженными изменениями (основные признаки — неясность клеточного контура, отдельные вакуоли в ядре или цитоплазме, неоднородность окраски или гипохромия цитоплазмы; количество измененных клеток не превышало 30%) и 2) с выраженными деструктивными изменениями (основные признаки — частичный плазмолиз, остатки цитоплазмы, выраженная вакуолизация цитоплазмы и ядра, стертость структуры ядра, пиноз, скелетизация, фрагментация ядра, количество измененных клеток свыше 70%).

При сопоставлении полученных результатов оказалось, что и здесь наблюдается склонность к параллелизму между токсическим и антибластическим действием примененных алкилирующих препаратов. У 28 из 40 обследованных нами больных выраженные дистрофические изменения, возникшие в результате внутрисполостной химиотерапии, были одинаковыми по своей интенсивности как в мезотелиальных, так и в опухолевых клетках. В 12 случаях, однако, наблюдались определенные отклонения от этой закономерности, и эти отклонения имели определенное прогностическое значение. У этих больных выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток сочетались с незначительными изменениями мезотелиальных клеток, а продолжительность жизни была год и больше, в то время как средняя продолжительность жизни 28 больных с

одинаковыми изменениями мезотелиальных и опухолевых клеток не превышала 6 месяцев.

Кроме того, важным показателем оказались морфологические особенности мезотелиальных клеток до лечения. Если до лечения уже отмечались дистрофические изменения мезотелиальных клеток или эти клетки полностью отсутствовали, местная антибластическая химиотерапия оказывалась малоэффективной. Мы это наблюдали у 20 из 40 больных, причем 17 из них умерли в течение 3—6 месяцев.

Из этого следует, что важное прогностическое значение имеет не только обнаруженное токсическое влияние на нормальные клетки, оказанное антибластическими препаратами, но и морфологические изменения, обусловленные самим процессом опухолевого роста, т. е. фоном на котором проводится химиотерапия.

Таким образом, из результатов проведенных экспериментальных и клинических исследований можно заключить, что повреждение нормальной ткани в основном идет параллельно с повреждением опухолевой ткани. Выявленные отклонения могут иметь некоторое прогностическое значение в онкологической клинике.

ФУР
ГАЛОГЕН
ПРОТ
СО СНИЖ

С. А. Гиллерс
органического
дильных произв
раженной антиб
жений под назв
рацил в насто
мокачественных
та и грудной же
В. М. Алексе
В. М. Бламберг
(1972).
На примере
да показано,
идина (наприм
водной молек
нуклеозидо
шенному ин
ати не облада
отчетливо
дов и их осно
эффекто
хичности да
актеризовать п
сов. Это соп
андекс у фт
Tafaski et al

ФУРАНИДИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ — ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ВЕЩЕСТВА СО СНИЖЕННЫМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ

А. А. ЗИДЕРМАНЕ, А. П. ГИЛЕВ

С. А. Гиллером, Р. А. Жук и М. Ю. Лидаком в Институте органического синтеза АН Латв. ССР создан ряд фуранидильных производных галогензамещенных пиримидинов с выраженной антибластической активностью. Одно из этих соединений под названием фторафур — 1—(2'-фуранидил)-5-фторурацил в настоящее время широко применяется для лечения злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и грудной железы как в СССР, так и в зарубежных странах (В. М. Алексеев, 1972; Н. Г. Блохина с соавт., 1968; В. М. Бламберг с соавт., 1968; А. М. Гарин, 1971; N. Karev et al., 1972).

На примере фторафура, а также других соединений этого ряда показано, что конъюгирование галозамещенного пиримидина (например, 5-фторурацила) с модифицированной углеводной молекулой сопровождается образованием аномальных нуклеозидов, которые, не уступая исходному галогензамещенному пиримидину по антибластической активности, почти не обладают побочными токсическими эффектами. Наиболее отчетливо эти особенности действия аномальных нуклеозидов и их оснований проявляются при сопоставлении токсических эффектов фторафура и 5-фторурацила. Различие в токсичности данных препаратов количественно можно охарактеризовать путем сравнения их химиотерапевтических индексов. Это сопоставление показывает, что химиотерапевтический индекс у фторафура в 2 раза больше, чем у 5-фторурацила (A. Tahaski et al., 1971; U. Nario et al., 1971).

Более токсическое действие 5-фторурацила по сравнению с фторафуром определяется целым рядом факторов. 5-фторурацил вызывает более глубокие и выраженные нарушения в процессах гемопоэза (Т. Н. Михайлова с соавт., 1972; В. В. Новицкий, 1971 и др.). Так, чувствительность мегакариоцитарного лимфоидного и, главным образом, эритроидного ростков выше к 5-фторурацилу, нежели к фторафуру. Указанные свойства 5-фторурацила резко отражаются на защитных функциях организма. Так, курсовое применение 5-фторурацила в предоперационном периоде сопровождается ухудшением репаративных процессов после операции. При гистологическом исследовании на третьи сутки после операции в тканях стенки желудка и брюшной стенки, пограничных с местом оперативного вмешательства, наблюдаются очаги некроза, резко выраженный отек в сочетании с фибринозной экссудацией и ослабление клеточных реакций. Последний процесс характеризуется уменьшением инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами и лимфоцитами. На 5—7 сутки снижается по сравнению с контролем количество макрофагов, фибробластов, отмечается ослабление образования аргирофильных волокон и торможение их превращения в коллагеновые волокна. Для грануляционной ткани характерно нарушение зональности в расположении клеточных и волокнистых структур.

Фторафур, примененный в предоперационном или послеоперационном периоде в дозах, используемых для экспериментальной терапии опухолей, не оказывает влияния на течение асептического воспаления и заживление ран.

Таким образом, фторафур является менее токсичным противоопухолевым препаратом, чем 5-фторурацил, по действию на целый ряд функций организма.

Для выяснения причин различия эффектов фторафура и 5-фторурацила было проведено сравнительное изучение фармакокинетики этих препаратов в организме крыс. В опытах использовали меченые препараты: 2—C¹⁴-фторафур (удельная радиоактивность 3,4 мк кюри/мг) и 2—C¹⁴-фторурацил (удельная радиоактивность 17 мк кюри/мг).

Препараты вводили внутривенно в терапевтических дозах (фторафур — 150 мг/кг, 5-фторурацил — 15 мг/кг), равных по радиоактивности (60 мк кюри/кг). Для определения фторафура и 5-фторурацила в биологических образцах был разработан простой метод экстракции этих веществ из тканей, который в сочетании с методом радиохроматографии позволил провести количественное определение данных соединений в различных органах и биологических жидкостях.

Исследования по связыванию фторафура и 5-фторурацила

с белками сыворотки крови
весного дня
Тем изуче
сыворотки крови
становлено.
связанном с во
содержанием 5-ф
данный 5-ф
противопо

Сопоставление со
крыс после

Введение вещества	Ид ци вещ
2-С ¹⁴ -ФТ	2-С
2-С ¹⁴ -ФУ	2-С
2-С ¹⁴ -ФУ	2-С
	и е бол

Динамика р
сыворотке кров
от экзогенного
снижается от ф
фторафура
фторурацила.
фторафура в орган
белками крови
29,5, а 5-фторур
фторафура закл
и обеспечивает
начала — 5-фтор
Аналогичным
рацил находятся
экзогенным 5-ф
ый час после
образованного и
енного 5-фторур

с белками сыворотки крови проводили с помощью метода равновесного диализа.

При изучении содержания радиоактивных веществ в сыворотке крови крыс, которым вводили 2—C¹⁴—фторафур, было установлено, что препарат расщепляется в организме, с образованием свободного 5-фторурацила. По мнению ряда исследователей, 5-фторурацил, образующийся из фторафура (эндогенный 5-фторурацил), является одним из действующих начал противоопухолевой активности препарата.

Таблица 1

Сопоставление содержания радиоактивных продуктов в сыворотке крови крыс после внутривенного введения 2-C¹⁴-фторафура (2-C¹⁴-ФТ) и 2-C¹⁴-5-фторурацила (2-C¹⁴-5-ФУ)

Введение вещества	Идентифицированные вещества	Радиоактивность (имп. (мин.) мл)						
		1/4 ч.	1/2 ч.	1 ч.	2 ч.	3 ч.	6 ч.	10 ч.
2-C ¹⁴ -ФТ	2-C ¹⁴ -ФТ	33027	23722	19367	5634	7544	8523	7404
	2-C ¹⁴ -5-ФУ	1224	502	588	370	648	484	846
2-C ¹⁴ -5-ФУ	2-C ¹⁴ -5-ФУ и его метаболиты	18750	7960	2170	1620	1330	1090	830

Динамика распределения 5-фторурацила и фторафура в сыворотке крови отражена в таблице 1. Видно, что в отличие от экзогенного 5-фторурацила сыворотка крови медленнее очищается от фторафура. На протяжении 10 часов концентрация фторафура в крови выше, чем концентрация экзогенного 5-фторурацила. Одной из причин длительной циркуляции фторафура в организме является его способность связываться с белками крови (процент связывания фторафура составляет 29,5, а 5-фторурацила — 0). В особенностях распределения фторафура заключается его большое преимущество, так как он обеспечивает длительное пребывание в крови действующего начала — 5-фторурацила.

Аналогичным образом фторафур и его метаболит 5-фторурацил находятся более продолжительное время по сравнению с экзогенным 5-фторурацилом и в тканях. Вместе с тем в первый час после введения фторафура уровень 5-фторурацила, образованного из фторафура, значительно ниже уровня экзогенного 5-фторурацила (табл. 2).

Сопоставление содержания радиоактивных продуктов в органах крыс после внутривенного введения 2-С¹⁴-фторафура (ФТ) и 2-С¹⁴-5-фторурацила (5-ФУ)

Время после введения (часы)	Введенные вещества	Идентифицированные вещества	Радиоактивность идентифицированных веществ нмг (мин) г в органах										
			мозг	вилочковая железа	сердце	легкие	печень	почки	селезенка	скелетные мышцы	желудок	тонкий кишечник	толстый кишечник
1	2-С ¹⁴ -ФТ	2-С ¹⁴ -ФТ	17515	32550	18043	14056	26131	21160	9535	4527	21475	17238	14906
		2-С ¹⁴ -5-ФУ	1094	1970	359	4511	3338	3269	1099	4170	2260	1207	3347
	2-С ¹⁴ -5-ФУ	2-С ¹⁴ -5-ФУ и его метаболиты	33600	400	0	9200	32600	9400	12400	23600	3400	11600	21200
6	2-С ¹⁴ -ФТ	2-С ¹⁴ -ФТ	3164	12675	9735	13400	308	261	4325	3430	2210	5800	5230
		2-С ¹⁴ -5-ФУ	505	4165	653	4800	1531	1345	650	1540	1375	86	1896
	2-С ¹⁴ -5-ФУ	2-С ¹⁴ -5-ФУ и его метаболиты	0	0	5600	0	0	400	5200	10000	0	4400	4000
10	2-С ¹⁴ -ФТ	2-С ¹⁴ -ФТ	17300	11765	1342	1440	1155	1235	840	3245	3900	425	1630
		2-С ¹⁴ -5-ФУ	590	1730	1992	706	660	850	333	437	1933	1957	499
	2-С ¹⁴ -5-ФУ	2-С ¹⁴ -5-ФУ и его метаболиты	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Таким образом, продолжался процесс превращения 5-фторурацила в 2-фторурацил, который является предшественником 2-фторурацила. Исключить возможность выделения токсических псевдопродуктов, не являющихся оксидазами, скорости распада 5-фторурацила. Преимущество фторафура перед родственными

Изучение экскреции фторафура с мочой также подтвердило его медленное расщепление и выведение из организма. Важно отметить, что 5-фторурацил, отщепляющийся от фторафура, по продолжительности экскреции превосходит экзогенный 5-фторурацил.

Таким образом, фторафур, с одной стороны, обеспечивает продолжительное пребывание в организме 5-фторурацила, который является его действующим началом, с другой стороны, он препятствует накоплению в организме эндогенного 5-фторурацила в высоких концентрациях. На наш взгляд, в последнем кроется причина его меньшей токсичности. Нельзя исключить также, что меньшая токсичность фторафура в определенной степени связана с корригирующим влиянием метаболитов «сахарной» части молекулы этого препарата на токсические проявления 5-фторурацила.

Псевдогликозидная связь, имеющаяся в молекуле фторафура, не расщепляется под действием природных ферментов, а является местом атаки для неспецифических множественных оксидаз микросом. Это является лимитирующим фактором скорости расщепления фторафура. Скорость расщепления фторафура ограничивает в свою очередь скорость накопления 5-фторурацила, который определяет в конечном итоге токсичность фторафура.

Преимущества аномальных нуклеозидов, раскрытые на примере фторафура, возможно, распространяются на целый ряд родственных фуранидил фторпиримидинов.

РАДИОИЗОТОПНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Д. С. СИВОШИНСКИЙ, Э. Ю. ЗЛОТКОВСКАЯ, Ю. Б. БОГДАСАРОВ,
А. А. ЕРМОЛЕНКО, С. К. СПИРИНА, О. Г. АВЕРИНОВА

Формирование современных представлений об опухолевой болезни и интенсивное развитие лекарственной терапии заставляют разрабатывать вопросы контроля за функциональным состоянием органов и систем онкологического больного. Для оптимального назначения лечения ее современной и адекватной корректировки, раннего выявления признаков индивидуальной непереносимости тех или иных лекарственных агентов, а также их побочного действия крайне необходимы знания исходных параметров функционального состояния жизненно важных органов и систем опухолевого больного, выявление их резервных возможностей, а также контроль за динамикой этих параметров (направленность, амплитуда и темп патологических сдвигов) в ходе терапии.

В радиоизотопных исследованиях с помощью биологически активных индикаторов может быть осуществлена не только качественная оценка состояний различных функций организма больного, но и многопараметрическое количественное исследование физиологических или патологических сдвигов в них.

Преимущества радиоизотопных методов исследования заложены в возможности дистанционного, без разрушения покровов и физиологических связей, дифференцированного изучения глубинных микрогемодинамических, барьерных и биохимических процессов в организме пациента (активная радиоизотопная интроскопия) и в достаточно точном измерении направленности и интенсивности этих процессов (радиоизотоп-

лая биометрия). Методологические основы радиоизотопной диагностики априорно обеспечивают системный подход в изучении состояний сложной биологической системы «опухоль — организм». Это связано с применением нескольких индикаторов (одновременное или одновременно-последовательное) при исследовании одного пациента (комплексная радиоизотопная диагностика) и с использованием сложных гамма-хронографических установок, включающих в себя как набор детекторов для контроля за кинетикой индикатора в отдельных участках органа или системы (селективная гаммахронография) и в органе или системе в целом (интегральная гаммахронография), так и детектор с экранами для наблюдения за динамикой распределения меченого препарата в организме пациента (гамма-хронокорпорография). Применение средств и методов вычислительной техники для первичной обработки результатов радиоизотопных исследований с последующей интерпретацией их (многопараметрический и многомарный анализ), обеспечило разработку и внедрение в клинику научно-обоснованных способов принятия диагностического решения с помощью формирования оптимальных диагностических критериев при оценке состояния органов и систем опухолевого больного.

Необходимость системного подхода при оценке состояния опухолевого больного очевидна. При планировании лекарственной терапии требуется сопоставлять показатели состояния опухолевого процесса перед лечением с исходным функциональным состоянием органов и систем, на которые подобранный комплекс противоопухолевых средств может оказать особенно отрицательное воздействие. Значимость такого подхода бесспорно возрастает в ходе лечения, так как клиницисту повседневно приходится увязывать динамику показателей эффективности противоопухолевого действия лекарственных препаратов с изменениями в функциональном состоянии органов и систем опухолевого больного, все время анализируя, не наступил ли еще тот момент в ходе лекарственного лечения, когда уже больше нельзя игнорировать опасность поражения жизненно важных органов из-за побочного действия лечебных препаратов ради полной реализации эффекта противоопухолевого их действия.

Изучение изменений функционального состояния органов и систем опухолевого больного в ходе лекарственного лечения проводилось совместно с химиотерапевтами. На радиоизотопное обследование пациенты поступали до начала курса лечения, сразу после окончания его и через месяц-полтора после окончания приема противоопухолевого препарата. Всего было проведено 204 наблюдения и более 600 радиоизотопных исследований.

Особенности функционального состояния печени изучались у пациентов с внепеченочной локализацией злокачественного новообразования в ходе противоопухолевого лечения с помощью фторофура, циклофосфида, нитрозотилмочевины, α -аспарагиназы, карминомицина и адриамицина.

Радиоизотопные исследования проводились с использованием двух индикаторов: краски бенгал-роз, меченной ^{131}I и метионина, меченного Se^{75} . Они были одновременно-последовательными; интервал между применением двух препаратов у одного и того же больного был минимальным (24—48 часов) и определялся в значительной степени скоростью выведения бенгальской розовой из организма пациента. Использование двух индикаторов преследует цель расширить информацию с функциональном состоянии органа и тем самым увеличить размерность диагностического критерия признаков, обеспечив, таким образом, формирование наиболее объективных тестов выявления функциональных сдвигов, наступающих под влиянием противоопухолевой терапии, и однозначность диагностического решения.

При изучении поглотительно-выделительной способности сложного функционального аппарата печени использовалась трехканальная гамма-ронографическая установка, детекторы которой ориентировались следующим образом: первый — на 2—3 см выше края реберной дуги по передней подмышечной линии вплотную к телу больного и с направлением оси детектора в сторону краниального конца тела пациента (угол 10°); второй — по парастернальной линии слева во втором межреберье вплотную и перпендикулярно к поверхности тела больного; третий — по средней линии и на 2 см ниже уровня пупка также перпендикулярно к поверхности тела. Такое количество детекторов и локализация их увязаны с функциональной структурой и архитектурой камерной модели, положенной нами в основу системы интерпретации результатов изучения этой стороны деятельности печени. При проведении исследования особое внимание обращалось на воспроизведение всех условий клинической радиометрии как медико-биологического, так и инженерно-физического плана (время суток, прием пищи, количество меченого препарата, окружающая обстановка, установка детекторов, режимы работы радиометрических блоков и т. п.). Регистрация информации осуществлялась на самописцах, причем скорость протяжки ленты в течение первой минуты была 0,1 мм/сек, а затем на протяжении часа — 0,02 мм/сек. Первичная обработка гаммахронографических кривых сводилась к сглаживанию кривых, зашумленных статистическими флуктуациями, и приведению их к единому масштабу по обеим осям координатной системы.

Интерпретация
в рамках избранной
кинетики мече-
ных коэффициентов
токсикации. Из

7
КРОВЬ

по
на
к
п

многомерное простран-
ством осуществляла
кого массива на осн
познавания образа

Для изучения ос
использовалась спе
данная в лаборатор
са онкологии АМН

Интерпретация результатов исследования осуществлялась в рамках избранной функциональной структуры камерной модели кинетики меченой бенгал-роз (рис. 1). Определение матриц коэффициентов кинетики проводилось методом системной аппроксимации. Из коэффициентов кинетики формировалось

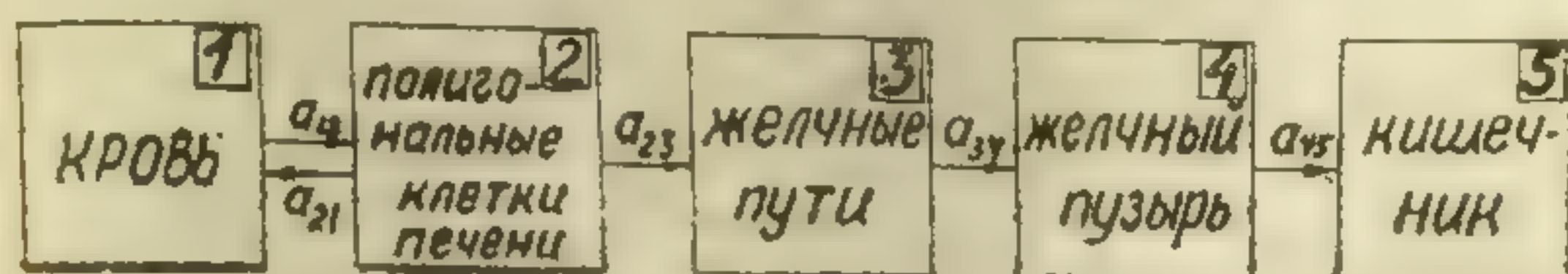


Рис. 1

многомерное пространство диагностических признаков, в котором осуществлялась численная классификация статистического массива на основе использования алгоритма теории распознавания образа без обучения.

Для изучения особенностей кинетики меченого метионина использовалась специальная установка, разработанная и созданная в лаборатории радиоизотопной диагностики Института онкологии АМН СССР (рис. 2). Перед исследованием па-

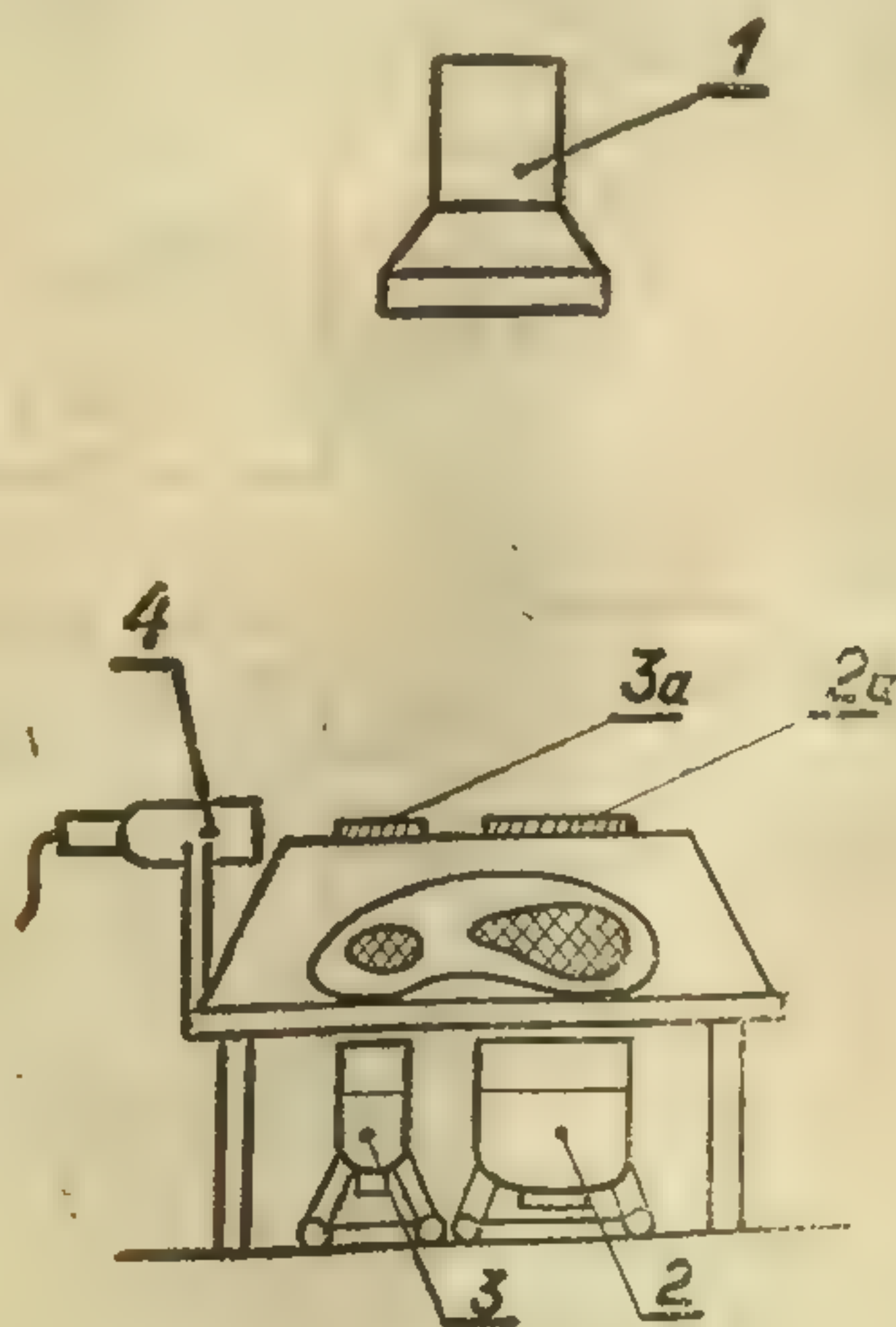


Рис. 2

циента определялись и наносились на кожу спины и живота отметки проекционных контуров печени и ориентировочно поджелудочной железы. Затем пациент укладывался на столе радиометрической установки так, чтобы поле зрения печеночного коллиматора оптимально совпадало с проекционными контурами печени. Соответственно проекционным отметкам на коже живота на плексигласовой платформе укреплялись свинцовые экраны, форма и положение которых обеспечивали экранировку счетчика излучения всего тела от гамма-квантов меченого индикатора, накопившегося в печени и поджелудочной железе. После внутривенного введения меченого метионина на протяжении 50 минут проводилась регистрация динамики распределения индикатора. Затем проводилась нормировка показаний органного детектора путем последовательного снятия свинцовых экранов. Этот же прием позволял определить количественные параметры распределения меченого метионина между печенью, поджелудочной железой и остальными индикатор-накапливающими тканями тела (мышцы, кости, дерма, эпителий и т. п.). Первичная обработка результатов радиоизотопного исследования сводилась к стандартному набору операций (см. выше).

Интерпретация результатов исследования осуществлялась в соответствии с избранной функциональной структурой камерной модели кинетики меченого метионина (рис. 3). Опре-

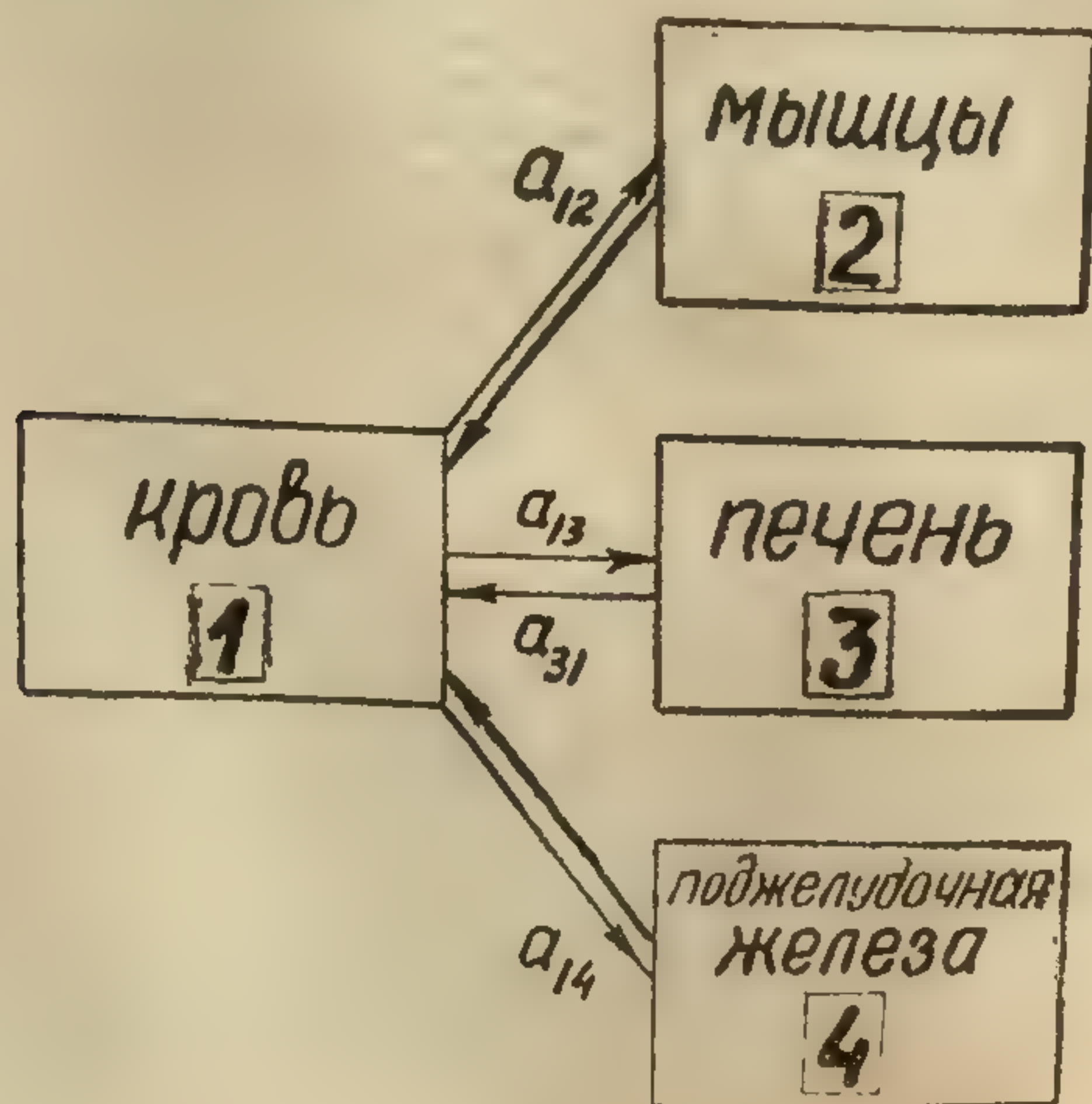


Рис. 3

деление коэффициентов кинетики основывалось на использовании численных методов поиска величин коэффициентов системы дифференциальных уравнений с реализацией итерационного поиска на ЭВМ. Затем из коэффициентов кинетики формировалось многомерное пространство диагностических признаков, в границах которого проводилась численная классификация статистического массива.

Особенности функционального состояния почек изучались у пациентов с внепочечной локализацией злокачественного новообразования в ходе противоопухолевого лечения с помощью циклофосфамида, 5-фторурацила и блеомицина.

Радиоизотопные исследования проводились с использованием гипурата, меченного I^{131} . Они осуществлялись на четырехканальной гаммахронографической установке и сцинтилляционном колодцевом счетчике для определения радиоактивности жидких биологических образцов и имели целью определение показателей эффективного почечного кровотока и секреторно-экскреторной функции почек. Как и во всех наших исследованиях, здесь также особое внимание обращалось на воспроизведение всех условий клинической радиометрии от измерения к измерению.

Для интерпретации результатов радиоизотопного исследования секреторно-экскреторной функции почек нами была избрана модель кинетики меченого гипурата, функциональная структура которой показана на схеме (рис. 4). Здесь оп-

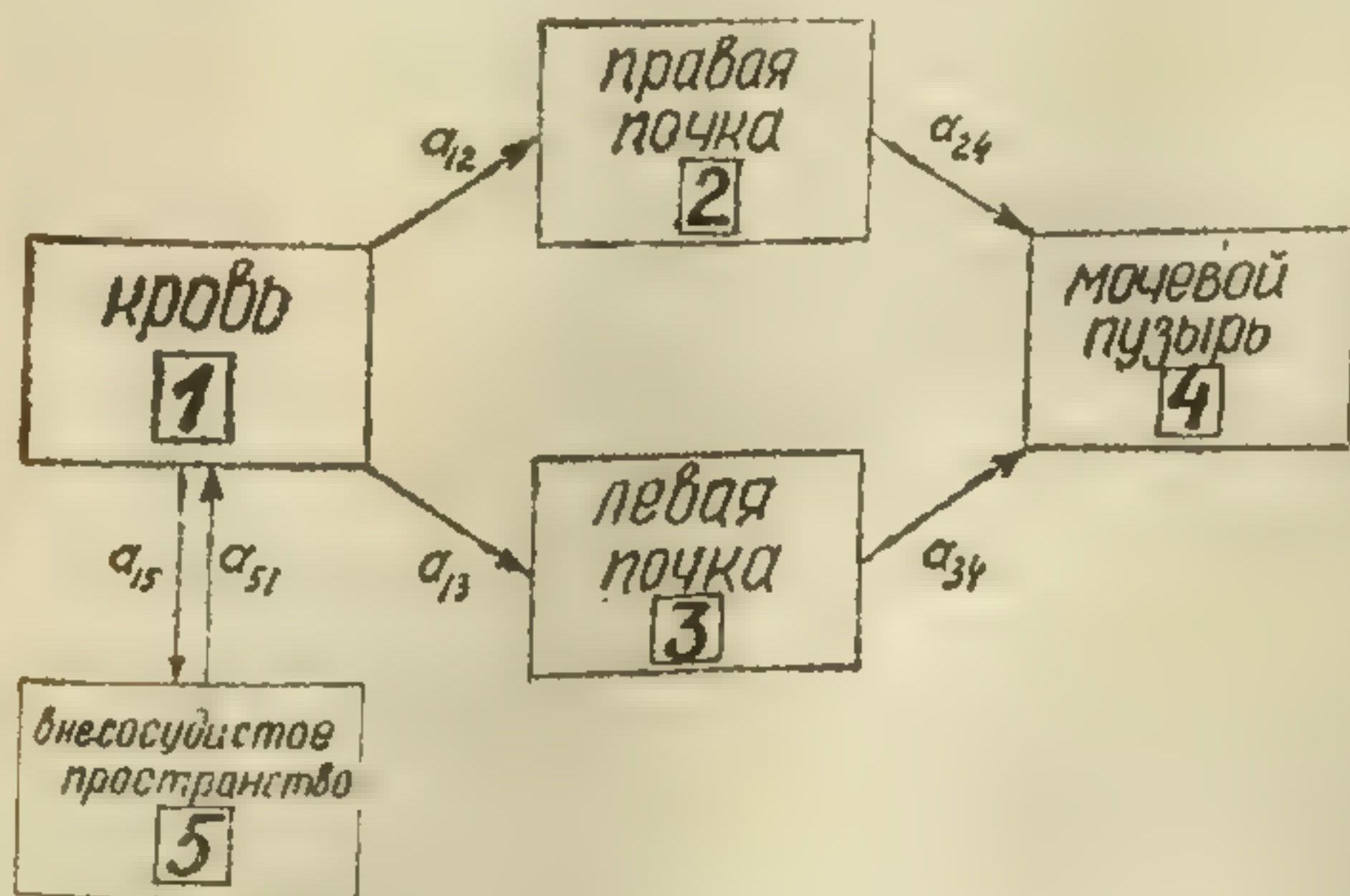


Рис. 4

ределение матриц коэффициентов кинетики производилось также с помощью метода системной аппроксимации, а диагностическое решение принималось на основе численной класси-

фикации статистического массива в многомерном пространстве диагностических признаков.

Гемодинамические и вентиляционные показатели функционального состояния легких определялись с помощью растворенного в физиологическом растворе радиоактивного ксенона и воздушной смеси, меченной этим же радиоактивным элементом. Исследования проводились на серийном гаммахронографе «КСЕНОН», на котором были дополнительно установлены сцинтилляционный датчик для наблюдения за изменением концентрации меченого воздуха в сильфоне спирографа, датчик для относительного измерения меченого воздуха и физиологического раствора сразу в обоих легких, экранирующее устройство на спирографе для защиты всех детектирующих систем от излучения меченой воздушной смеси в сильфоне. При проведении динамических исследований здесь также обращалось особое внимание на соблюдение стандартных условий исследования.

Особенности функциональных показателей легких изучались у пациентов с внелегочной локализацией злокачественного новообразования в ходе противоопухолевой терапии блеомицином.

Интерпретация результатов радиоизотопного исследования функционального состояния легких основывалась на рекомендациях, предложенных Книппингом с соавторами и В. Н. Корсунским с соавторами. Оценка функциональных показателей проводилась суммарно для каждого легкого в отдельности. Сравнение результатов исследований в динамике проводилось с помощью непараметрических критериев статистики.

Наблюдение за изменением функционального состояния ретикуло-эндотелиальной системы проводилось у пациентов, проходивших противоопухолевое лечение 5-фторурацилом, циклофосфаном, фторафуром и блеомицином.

Радиоизотопные исследования функционального состояния ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) проводилось по методике, разработанной в лаборатории радиоизотопной диагностики Института онкологии АМН СССР. Одно из существенных ее отличий от методики, ранее разработанной, Р. Х. Лапса, заключается в том, что исследование фагоцитарной активности осуществляется на специальной корпороорганогаммахронографической установке (см. рис. 2), применение которой полностью исключает возможность ошибок измерения, связанных с неточностью установки детекторов, а также искажающее влияние функциональной неоднородности исследуемых органов. Эта установка обеспечивает нормировку относительных параметров, контроль количества введенного в организм индикатора и определение показателей состоя-

ния РЭС не только печени и селезенки, но и в остальных частях тела больного.

Перед исследованием определяются проекционные контуры печени и селезенки на коже спины и живота (либо с помощью скенографического исследования с коллоидными препаратами технеция, либо на основе рутинных физикальных методов обследования). При укладке пациента достигается оптимальное совпадение полей зрения печеночного и селезеночного датчиков с указанными проекционными контурами. Датчик, предназначенный для определения клиренса, устанавливается в области проекции на кожу шей сосудистого пучка. На плексигласовой платформе, расположенной над телом пациента, укладываются свинцовые экраны, форма и положение которых обеспечивают теневое экранирование счетчика излучения всего тела от

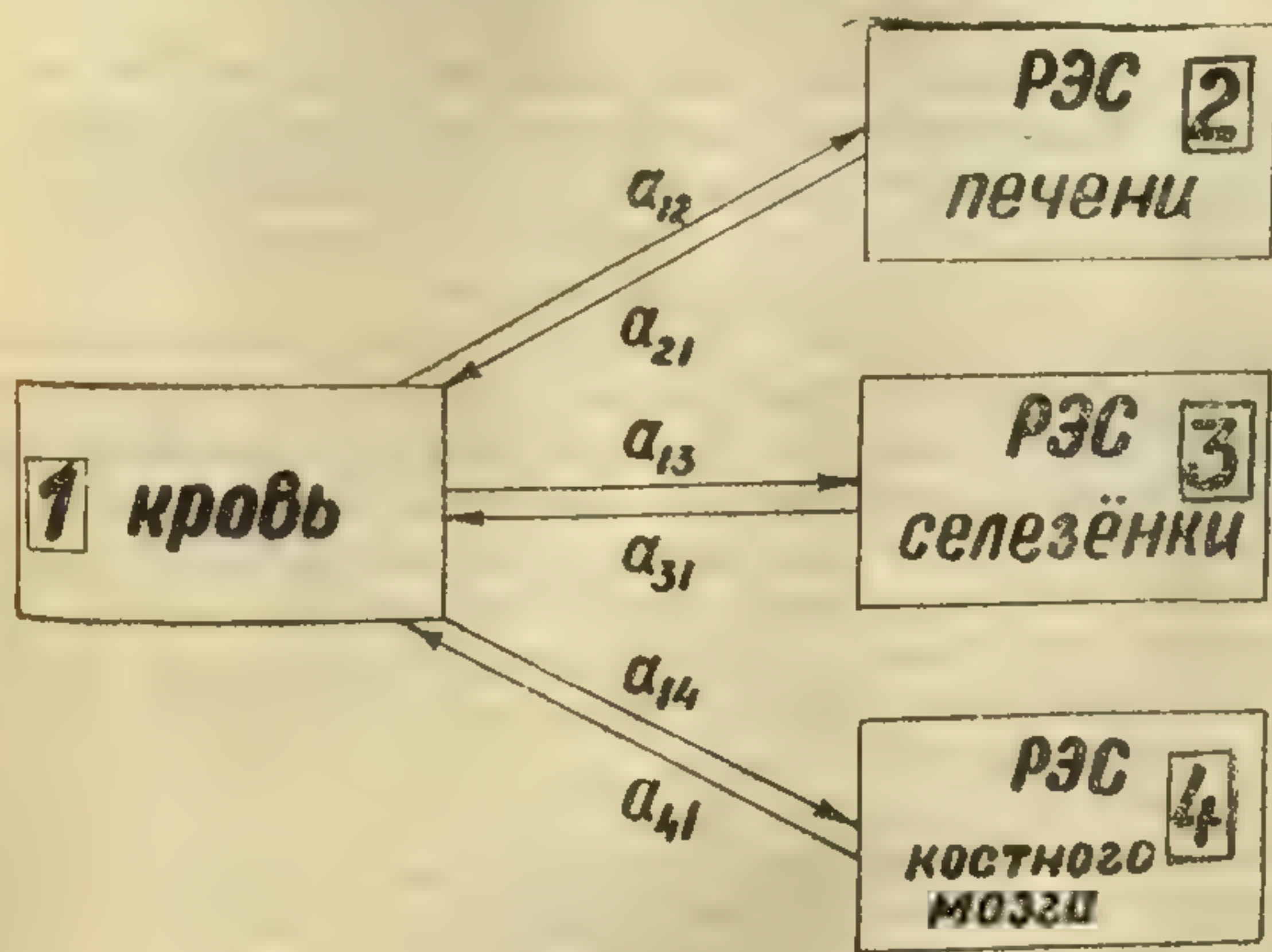


Рис. 5

гамма-квантов индикатора, накопившегося в клетках РЭС печени и селезенки. После внутривенного введения радиоактивного коллоидного золота в сочетании с 500 мкг нерадиоактивного коллоидного препарата на протяжении 30 минут осуществляется регистрация динамики распределения индикатора. Затем проводится нормировка показателей органных детекторов путем последовательного снятия свинцовых экранов. Первичная обработка результатов радиоизотопного исследования включает в себя уже описанные выше операции. Для интерпретации результатов исследования достаточно использовать

только те части гаммахронографических кривых, которые заключены в интервале времени от 1,5 до 6,0 минут от начала исследования.

Сама интерпретация результатов исследования основывалась на использовании камерной модели кинетики радиоактивного коллоидного золота, функциональная структура которой приведена на схеме (рис. 5). Определение матриц коэффициентов кинетики было реализовано на основе системной аппроксимации. Принятие диагностического решения осуществлялось в соответствии с разработанной и описанной выше технологией. Здесь следует отметить, что при избранном нами способе математической интерпретации результатов качество, точность и надежность определяемых параметров кинетики уже не зависят от особенностей методики измерения на этапе клинической радиометрии и от способов обработки результатов.

Анализ возможностей радиоизотопного метода исследования функционального состояния органов и систем опухолевого больного и сопоставление их с результатами других способов исследования позволяют сделать вывод о высокой чувствительности радиоиндикаторного метода.

Своеобразие методики наших исследований — системный подход на всех этапах изучения функционального состояния: от этапа выбора биологически активного индикатора, через этап клинической радиометрии к этапу математической интерпретации и принятия диагностического решения — способно обеспечить выявление самых тонких процессов в глубинах человеческого организма благодаря однозначному определению значений коэффициентов кинетики, т. е. показателей перехода меченого препарата из одной функциональной камеры в другие.

Наш опыт показывает, что применение меченых биологически активных препаратов и средств клинической радиометрии может содействовать налаживанию унифицированной системы доклинического выявления побочного действия противоопухолевых препаратов.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
У БОЛЬНЫХ
ПРИ РАДИОАКТИВНОМ
С ВНУТРИВЕНЫМ
РАДИОАКТИВНЫМ

В научно-исследовательской радиологии в комбинации с внутривенным введением ^{125}I непосредственно в ближайшие дни после операции. Цель внутривенного введения меченых клеток и их кумуляции в крови и оседающих в органах, главным образом в печени, фильтром для них. 90—95% его оседает в печени. Известно, что сильная травма, потеря крови, наркоз, операция, состояние после операции, связанной с анестезией, распределения радиоактивности в настоящее время функциональные процессы применения

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА
ПРИ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
С ВНУТРИВЕННЫМ ВВЕДЕНИЕМ
РАДИОАКТИВНОГО КОЛЛОИДНОГО ЗОЛОТА Au^{198}**

Л. С. ЯСКЕВИЧ

В научно-исследовательском институте онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР в качестве одного из компонентов комбинированного лечения рака желудка используется внутривенное введение радиоактивного коллоидного золота (Au^{198}) непосредственно после радикальной операции или в ближайшие дни после нее.

Цель внутривенного введения Au^{198} — воздействие на раковые клетки и их комплексы, попадающие во время операции в кровь и оседающие в органах ретикуло-эндотелиальной системы, главным образом в печени, являющейся основным фильтром для них. При таком способе введения изотопа около 80—90% его оседает в купферовских звездчатых клетках печени. Известно, что само заболевание (рак желудка), операция, травма, полное или частичное удаление желудка, кровопотеря, наркоз, особенности питания больных в первые недели после операции сопровождаются нарушением функционального состояния печени, анатомически и функционально тесно связанной с желудочно-кишечным трактом. Особенности распределения Au^{198} , введенного внутривенно, предполагают возможность радиационного повреждения печени. Поэтому задачей настоящего исследования было изучить в динамике функциональное состояние печени у больных раком желудка в процессе радиохирургического лечения с внутривенным применением Au^{198} .

Комбинированное лечение с введением внутривенно 30—50 мС Au^{198} непосредственно после радикальной операции или в ближайшие 2—5 дней после нее проводилось 94 больным раком желудка. По данным А. В. Павлющика и Н. С. Харьковской (1973), при внутривенном введении такой дозы Au^{198} достигается равномерное облучение печени в дозе 2500—3000 рад. Контрольную группу составили 34 больных, которым производилось только оперативное вмешательство и Au^{198} не вводилось. У 80% больных имела место III стадия заболевания. Основными видами оперативных вмешательств были субтотальная резекция и экстирпация желудка.

Для оценки функционального состояния печени исследовались белковообразовательная, пигментная функции и ферментный спектр сыворотки крови до операции и на 1-е, 5-е, 14-е и 21-е сутки после лечения. С целью изучения белковообразовательной функции печени определялось содержание общего белка и его фракций в сыворотке крови, для определения состояния пигментной функции — содержание билирубина в сыворотке крови и уробилина в суточном количестве мочи. Изучались также активность аспартат- и аланинаминотрансфераз, альдолазы и щелочной фосфатазы сыворотки крови.

За нормальное содержание исследуемых показателей взяты данные, полученные при обследовании 15 практически здоровых лиц в возрасте от 30 до 65 лет. Данные проведенных исследований были подвергнуты статистической обработке. Математические расчеты сделаны на ЭВМ «Проминь-2».

Проведенные до операции исследования показали, что белковообразовательная, пигментная функции и ферментный спектр сыворотки крови нарушены у значительного большинства больных раком желудка.

После радикальной операции на желудке эти изменения усиливаются в первые 5 суток. В этот период в первую очередь страдает белковообразовательная функция: наиболее значительно выражены гипопротейнемия, гипоальбуминемия, снижение альбумино-глобулинового коэффициента, повышение α_2 -глобулиновой фракции. На втором месте по выраженности изменений в первые 5 суток находится ферментный спектр сыворотки крови, а именно, имеет место повышение активности аспартат- и аланинаминотрансфераз. Пигментная функция в этот период нарушена в меньшей степени: отмечается повышение общего, прямого и непрямого билирубина в сыворотке крови и уробилина в суточной моче.

С 14-х суток происходит постепенное улучшение показателей функционального состояния печени, к 21-м суткам общий белок и альбумины достигают исходного уровня, но остаются

ниже нормы, альбумино-глобулиновый коэффициент снижен, а уровень α_1 - и α_2 -глобулиновых фракций повышен в сравнении с нормой; показатели пигментного обмена и ферментного спектра достигают исходного уровня.

После радиохирургического лечения в первые 5 суток происходит более значительное нарушение функциональных проб печени, чем после чисто хирургического лечения, к 14-м суткам наблюдается улучшение показателей, однако к 21-м суткам нормализации протеинограммы не наступает, что обусловлено наличием гипопротенемии, гипоальбуминемии, снижением альбумино-глобулинового коэффициента, увеличением α_1 -, α_2 -, γ -глобулиновых фракций; по сравнению с нормой несколько снижен общий билирубин сыворотки крови и повышен уробилин мочи, а также увеличена активность аланинаминотрансферазы.

Для определения влияния радиоактивного коллоидного золота, введенного внутривенно, на отдельные функции печени сопоставлялись показатели этих функций после хирургического и радиохирургического лечения при хорошем течении послеоперационного периода. Оказалось, что наибольшие изменения имелись в протеинограмме и пигментной функции печени. У больных, леченных с применением Au^{198} , была меньше концентрация альбуминов на 1-е сутки ($p < 0,05$), больше уровень фракции α_1 -глобулинов на 1-е ($p < 0,001$) α_2 -глобулинов на 1-е и 21-е ($p < 0,01$), β -глобулинов на 5-е сутки ($p < 0,01$), ниже величина А/Г коэффициента на 1-е, 14-е, 21-е сутки (соответственно $p < 0,001$; $< 0,05$; $< 0,01$); имело место также большее снижение общего билирубина сыворотки крови на 21 сутки ($p < 0,01$) и уробилина мочи на 1-е и 14-е сутки ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ и $0,05$); повышение прямого билирубина на 1-е сутки ($p < 0,01$), непрямого билирубина на 14-е и 21-е сутки ($< 0,01$). На ферментный спектр сыворотки крови применение Au^{198} видимого влияния не оказывало.

Таким образом, при комбинированном лечении с внутривенным введением радиоактивного коллоидного золота нарушения протеинограммы и пигментной функции печени у больных раком желудка выражены несколько более значительно, а их ликвидация в послеоперационном периоде происходит медленнее, чем у больных, при лечении которых Au^{198} не применялось. Эти нарушения носят преходящий характер и существенно не отражаются на состоянии больных и течении послеоперационного периода.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, МЕТОДЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Н. А. ШМЕЛЕВ, А. Г. ХОМЕНКО

Современные активные химиотерапевтические препараты оказывают не только бактериостатическое действие на микробную клетку, но и влияют на различные органы и системы организма человека, вызывая нередко различные нарушения, которые принято называть побочным действием лекарств. Проявления побочного действия туберкулостатических препаратов варьируют в диапазоне от субклинических, стертых симптомов до катастрофической картины угрожающего жизни больного состояния, правда, весьма редко встречающегося.

Знание и правильная оценка субклинических и клинических проявлений побочного действия туберкулостатических средств — основное условие рациональной химиотерапии туберкулеза, профилактики и лечения побочных реакций. За редким исключением тяжелые формы лекарственной патологии возникают вследствие неправильного проведения химиотерапии, в результате недостаточного знания механизма развития побочного действия, недооценки противопоказаний к применению тех или иных препаратов и недостаточно полного обследования больного перед началом лечения или в процессе его проведения. Не только тяжелые клинические проявления побочного действия химиопрепаратов затрудняют проведение длительной химиотерапии туберкулеза, даже слабо выраженные симптомы могут быть причиной перерыва в химиотерапии, преждевременного ее окончания, замены одних препаратов другими, менее эффективными. Таким образом,

возникающие в процессе лечения побочные реакции значительно осложняют проведение длительного лечения первоначально выбранными туберкулостатическими препаратами.

Частота возникновения побочных реакций зависит не только от соблюдения основных принципов химиотерапии и выбора наиболее адекватных комбинаций химиотерапевтов, но и от их фармакологических свойств. Побочное действие чаще наблюдалось при применении таких препаратов, как этионамид, флоримицин, циклосерин, стрептомицин, канамицин.

Частота возникновения побочных реакций наряду с уровнем бактериостатической активности определяет ценность того или иного химиопрепарата. Частое появление побочных реакций, особенно в сочетании с низкой бактериостатической активностью, снижает ценность химиопрепарата. Определение степени выраженности и тяжести побочных реакций и возможность их коррекции дополняют перечень требований, которые должны предъявляться к отбору противотуберкулезных препаратов в периоды доклинического и клинического испытаний.

Наиболее опасными для больных являются гематологические реакции и особенно агранулоцитоз, наблюдавшийся у отдельных больных при применении этоксида, тиациетазона и этионамида. В последнее время накоплены данные о возрастании частоты агранулоцитарных реакций у больных туберкулезом в связи с применением этоксида, что вынудило снизить рекомендуемую суточную дозу препарата. Серьезность осложнений в сочетании с низкой бактериостатической активностью этоксида заставляет поставить вопрос о целесообразности дальнейшего производства этого препарата в больших количествах.

Весьма серьезными могут быть функциональные нарушения печени у больных туберкулезом в связи с применением пиразинамида, рифампицина, реже — этионамида. Эти препараты (в меньшей степени и ряд других) обладают определенной гепатотоксичностью, что может привести к побочным реакциям и нарушению функции печени, а у отдельных больных — к развитию гепатита. Такого рода побочные реакции чаще наблюдались нами у больных туберкулезом и сопутствующими заболеваниями печени, у лиц, перенесших болезнь Боткина. Как правило, побочное действие химиопрепаратов, обладающих гепатотоксичностью, развивается на субклиническом уровне и при своевременно принятых мерах более тяжелые реакции не развиваются. С целью своевременного выявления побочного действия препарата на печень в процессе химиотерапии приходится периодически проводить исследование функции печени, тщательно следить за состоянием больных (размеры печени, окраска кожи и склер и пр.). Сходство

некоторых побочных реакций с проявлениями гипо- и авитаминозов заставило заподозрить определенную связь между нарушениями витаминного баланса у больных туберкулезом и развитием побочных реакций в процессе химиотерапии. Доказано, что в процессе химиотерапии у многих больных возникает или углубляется исходный дефицит витаминов группы В, что, в свою очередь, является причиной развития невритов под влиянием применения ГИНК.

Описано также развитие побочных реакций нейротоксического типа у больных, получавших циклосерин. Как правило, появлению клинически выраженных побочных нейротоксических реакций предшествует нарушение показателей основных параметров электроэнцефалограммы (деорганизация или деформация корковых ритмов, нарушение пространственного распределения их, извращенная реакция на стимуляцию и др.).

Изменения электроэнцефалограммы развиваются и при токсическом действии стрептомицина, дигидрострептомицина, канамицина, виомицина на слуховые нервы и этамбутола — на зрительные нервы.

В настоящем сообщении невозможно охарактеризовать все клинические проявления побочного действия туберкулостатических препаратов (изменения кожи и слизистых, диспептические нарушения, эндокринопатии и пр.). Следует подчеркнуть лишь чрезвычайное многообразие побочных реакций, требующее в процессе химиотерапии всестороннего и тщательного наблюдения за больными. Своевременное выявление нарушений обменных процессов и функционального состояния различных органов и систем позволяет еще на субклиническом этапе применить меры профилактики побочных реакций. По механизму возникновения побочные реакции, вызываемые химиопрепаратами, в том числе противотуберкулезными средствами, принято классифицировать как токсические и аллергические. Нельзя не отметить условности этого разделения. В настоящее время доказано наличие антител в сыворотке крови больных практически ко всем туберкулостатическим средствам. В клинике одних и тех же больных с плохой переносимостью химиопрепаратов нередко приходится наблюдать как токсические, так и аллергические побочные реакции, развивающиеся последовательно или одновременно. Это положение имеет определенное значение при разработке профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предупреждение развития побочных реакций, устранение появившихся клинических симптомов.

В предупреждении побочного действия туберкулостатических препаратов большое значение имеет достаточно полное обследование больного перед началом лечения. Прежде чем

назначить больному химиопрепарат необходимо получить анамнестические или документальные данные о перенесенных в прошлом заболеваниях и реакциях на применявшиеся медикаменты, изучить функцию печени, почек, состояние кровеносной системы и других органов, на функцию которых повлиял тот или иной препарат. Например, резкое снижение зрения является противопоказанием для назначения этамбутола, слуховые и вестибулярные расстройства — противопоказанием для назначения стрептомицина, виомicina и канамицина. В настоящее время туберкулез нередко сочетается с другими заболеваниями, поэтому известной части больных противопоказаны отдельные химиопрепараты. Среди лиц молодого возраста противопоказания для применения химиопрепаратов 1-го ряда мы отметили у 3%, среди больных пожилого возраста удельный вес таких больных значительно выше.

Большое значение для профилактики побочных реакций имеет применение медикаментозных средств, нормализующих обменные нарушения, функциональные сдвиги, развивающиеся под влиянием химиопрепаратов, а также десенсибилизирующих средств, предотвращающих или снижающих лекарственную аллергию. Поэтому в процессе химиотерапии туберкулеза широко используются витаминные препараты, АТФ, липокаин и метионин, преднизолон, димедрол и пр. Эти же средства используются для ликвидации появившихся клинических проявлений побочного действия туберкулостатических средств.

Лечение выраженных форм лекарственной патологии предусматривает отмену химиопрепарата, если попытка уменьшить его дозу или временно прекратить прием была безуспешной, а клинические проявления побочного действия не исчезли. Однако прежде чем отменить препарат и принять решение о его замене другим, необходимо убедиться, что клинические симптомы, появившиеся у больного, действительно симптомы побочного действия лекарства. В этом плане большой интерес представляют данные А. Ferebee. В течение года 17.000 жителей Аляски принимали с целью химиопрофилактики туберкулеза изониазид в дозе 5 мг/кг веса. Такое же число жителей получали плацебо. Побочные реакции отмечены у 2,3% жителей, получавших изониазид, и 1,9%, получавших плацебо.

Известное значение может иметь изменение метода применения химиопрепарата, в частности использование аэрозолей, внутривенных вливаний.

В связи с расширением числа эффективных противотуберкулезных препаратов в настоящее время выявилась тенденция сравнительно быстро заменять препарат, вызвавший побочные реакции, другим химиопрепаратом, т. е. переходить на более переносимые, щадящие комбинации. Такая практика позволя-

ет избежать длительных перерывов в химиотерапии, связанных с отменой туберкулостатиков. Наряду с заменой химиопрепарата должно проводиться соответствующее медикаментозное, патогенетическое лечение, позволяющее уменьшить риск развития побочных реакций от назначенного туберкулостатика и возобновить лечение, не дожидаясь полного исчезновения последствий ранее возникших побочных реакций. Возможности применения более переносимых щадящих комбинаций химиопрепаратов значительно расширяются в связи с появлением и внедрением в практику гомологов, что особенно важно по отношению к химиопрепаратам 2-го ряда, которые, как известно, вызывают побочные реакции значительно чаще по сравнению со стрептомицином и ГИНК.

Наконец, лучшей переносимости химиопрепаратов может способствовать применение суточной дозы в один прием, что возможно для таких средств, как ГИНК, ПАСК, этамбутол, рифампицин. При такой методике создаются «пики концентраций» с последующим ее снижением. При длительной химиотерапии создание «пиков концентрации», с одной стороны, обеспечивает более эффективное бактериостатическое действие, а с другой — уменьшение концентрации позволяет восстановить возникшие незначительные нарушения обмена, функции отдельных органов, вывести из организма накопившиеся токсические продукты метаболизма химиопрепаратов, что повышает толерантность антибактериальных средств и в определенной степени уменьшает их побочное действие. Эти же соображения легли в основу уже разработанных и внедренных в практику прерывистых режимов химиотерапии. Если на первом этапе прерывистые режимы применялись лишь больным, которым было показано лечение стрептомицином и изониазидом, то в настоящее время прерывистые режимы используются при лечении химиопрепаратами резервного ряда. Применение препаратов резервного ряда через день в течение 4 дней с последующим перерывом в течение 3 дней оправдало себя в клинической практике.

В заключение необходимо отметить, что, хотя туберкулостатические препараты сравнительно редко вызывают тяжелые проявления лекарственной патологии, особенно с летальным исходом, эта проблема при проведении химиотерапии туберкулеза имеет большое значение и требует дальнейшей глубокой разработки. Прежде всего необходимо получить достоверные данные о возникающих побочных реакциях при применении отдельных туберкулостатических препаратов и их комбинаций не только в порядке проведения специальных научных исследований, но и в процессе повседневной лечебной практики. Централизованная регистрация возникающих по-

...зависимости от дозы
...рассуждений. При
...в работе
...регистрации
...данных могут
...и республиканские
...необходимо
...увеличить
...а также про
...средств с выс
...переносимо

бочных реакций должна осуществляться в широких масштабах — область, республика, с последующим обобщением в масштабах всей страны. Противотуберкулезные учреждения должны включиться в работу, которая уже разворачивается у нас в стране по регистрации тяжелых побочных реакций. Обобщение таких данных могли бы взять на себя институты туберкулеза и республиканские противотуберкулезные диспансеры. Необходимо увеличить производство или организовать приобретение необходимых гомологов противотуберкулезных препаратов, а также продолжать поиски новых противотуберкулезных средств с высокой бактериостатической активностью и хорошей переносимостью.

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ОТ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

И. С. СЕРГЕЕВ, А. В. ИГНАТОВА

Известно, что наряду с выраженным терапевтическим действием лечебные средства, в том числе антибиотики и химиопрепараты, могут вызывать отрицательные побочные явления, обусловленные, с одной стороны, токсическим действием самого медикамента, а с другой — индивидуальными особенностями макроорганизма, степенью его сенсibilизации, повышенной чувствительностью к препарату.

Возникает вопрос, возможно ли и целесообразно ли разделение побочных реакций от лекарственных средств на аллергические и токсические. Наш длительный опыт по лечению больных с побочными реакциями от противотуберкулезных препаратов позволяет нам прийти к заключению, что такая дифференциация в клинике возможна и необходима, так как она помогает выработке наиболее рационального варианта комплексной терапии больных туберкулезом. В клинике туберкулеза обычно применяется комбинированное лечение специфическими препаратами, когда один из них вызывает аллергические реакции, а другой — токсические. В таких случаях можно говорить о токсико-аллергических реакциях с указанием, какой из компонентов превалирует: аллергический или токсический. При побочных явлениях аллергического характера наблюдается общеизвестная клиническая картина: сыпь, повышение температуры, эозинофилия и т. д. Для токсических реакций характерно органотропное отрицательное воздействие препарата с соответствующей клинической картиной.

У больных с аллергическими реакциями ведущее место в лечении должны занимать десенсибилизирующие средства, снижающие реактивность организма, и замена препарата, вызвавшего сенсibilизацию организма. При токсических реакциях комплексная терапия направлена на улучшение обменных процессов и функционального состояния различных органов и систем. В таких случаях исключение препарата, являющегося причиной развития токсических реакций, не обязательно. Уменьшение дозы, изменение пути его введения дают возможность устранить токсические реакции и продолжить специфическую химиотерапию.

В клинике института туберкулеза чаще всего мы наблюдали аллергические и токсико-аллергические реакции (71,7%) реже токсические (28,9% случаев).

Истинное представление о частоте и характере побочных явлений от противотуберкулезных препаратов можно получить в условиях диспансера. В таких случаях значительно чаще встречаются токсические реакции — 78,1%, чем аллергические и токсико-аллергические — 21,9% (М. И. Ойфебах, Л. К. Симонян, 1970). И это логично, так как в стационар чаще всего направляются больные с более выраженной аллергической настроенностью организма, выявляемой на фоне деструктивного процесса в легких. Известно, что деструктивные изменения можно расценивать как морфологическое проявление аллергии.

Термин «побочные явления токсического характера» следует считать условным, так как в практике чрезвычайно редко применяются заведомо токсичные дозы лекарственных веществ. Непосредственное токсическое действие препаратов может возникнуть при случайной их передозировке или вследствие кумуляции препаратов у больных с нарушением процессов всасывания и выведения лекарственных средств в организме.

По нашим данным, в группе больных с побочными реакциями токсического характера сопутствующие и перенесенные заболевания центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения наблюдаются в 85% случаев. Снижение адаптационных возможностей организма способствует у таких больных развитию побочных явлений. Токсические реакции в определенной степени обусловлены также фармакологическими и органотропными свойствами туберкулостатических препаратов. Уже по клиническим симптомам у большинства больных можно предположить, с каким из препаратов связаны те или иные функциональные расстройства различных органов. Органотропные свойства туберкулостатических препаратов были использова-

ны фтизиатрами для классификации токсических реакций соответственно поражению различных органов и систем.

Под нашим наблюдением находилось 165 больных туберкулезом легких с побочными явлениями преимущественно токсического характера. Функциональные нарушения центральной нервной системы в период специфической химиотерапии были отмечены у больных в 20% случаев, поражение восьмой пары черепно-мозговых нервов — в 17,5%, периферические полиневриты — в 4%, нарушение сердечно-сосудистой системы — 12,4% случаев. Чаще всего наблюдались расстройства функции органов пищеварения (30,7%), а дизурические явления отмечались редко (только в 5,4% случаев).

Нервно-психические нарушения, возникавшие на фоне противотуберкулезной терапии, проявлялись повышенной раздражительностью, расстройством сна, двигательным беспокойством. У части больных наблюдались апатия, потеря аппетита, чувство безысходности, депрессивное состояние. В отдельных случаях развились галлюцинации с бредом. Следует подчеркнуть, что разграничение лекарственных нервно-психических нарушений от собственно душевных болезней бывает нередко сложным. В таких случаях приходится прибегать к консультациям психиатра. Эти явления чаще всего связаны с назначением циклосерина, реже — стрептомицина, ГИНК, этионамида или сочетания этих препаратов.

Нарушения функции сердечно-сосудистой системы при химиотерапии проявлялись болями в области сердца, повышением или снижением артериального давления, тахикардией. Развиваются эти явления при лечении стрептомицином, препаратами ГИНК, циклосерином. Первыми симптомами поражения слухового и вестибулярного аппарата были головные боли, головокружения, шум в ушах, которые обычно развиваются при лечении стрептомицином, канамицином и виомицином, реже эти явления возникают от циклосерина и препаратов ГИНК.

Развитие периферических полиневритов при лечении препаратами ГИНК, этионамидом и циклосерином характеризуется появлением мышечной слабости в конечностях, парестезиями и болями. В редких случаях развиваются парезы и даже параличи периферических нервов.

Разнообразные диспептические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, в области печени, расстройство стула и т. п.), связанные с нарушением функции печени и желудочно-кишечного тракта при антибактериальной терапии, наблюдаются чаще всего от этионамида, этоксида, ПАСК, рифадина, реже — ГИНК и других препаратов.

При лечении канамицином, виомицином, стрептомицином, в редких случаях ПАСК, ГИНК и циклосерином возникают дизурические явления (учащение мочеиспускания, следы белка в моче, единичные в поле зрения гиалиновые цилиндры).

Необходимо отметить, что более чем у половины больных (54%) токсические побочные явления возникли после перенесенных на первых этапах лечения аллергических реакций. Это обусловлено морфологическими изменениями во внутренних органах присущими реакции антиген-антитело, которые могут достаточно длительное время сохраняться после сенсибилизации и обуславливать различные функциональные нарушения при назначении других туберкулостатических средств.

По нашим данным, наиболее часто после аллергических реакций возникают побочные явления токсического характера с нарушением функции центральной нервной системы (66%) и органов пищеварения (55%).

В наблюдениях сотрудников нашего Института (Н. В. Челюкова, Е. Г. Волобуева), показано, что при аллергических реакциях тяжелой и средней степени отмечаются патологические сдвиги в электрической активности головного мозга. Эти изменения более значительно выражены при токсических реакциях. В отличие от аллергических проявлений при токсическом действии препаратов не установлено повышения титра антител к туберкулостатическим препаратам.

Известно, что основные процессы биосинтеза и межклеточного обмена протекают при непосредственном участии печени. Клинико-биохимические наблюдения сотрудников нашего института (Р. Н. Виленская, А. Г. Сушкина, Г. Д. Гридина) показали, что при токсических реакциях функциональные нарушения печени развиваются в 80% случаев, а при аллергических — в 38%. Токсическое действие противотуберкулезных препаратов сопровождается преимущественным поражением экскреторной и антитоксической функций печени, в то время как при аллергических явлениях возникает нарушение проницаемости мембран печеночных клеток с развитием гиперферментемии. Для побочных явлений токсического типа характерно снижение процессов ацетилирования тубазида и образование гидразинсодержащих веществ. У больных с токсическими реакциями препаратов ГИНК экскреторная функция печени нарушалась значительно чаще (66,7%), чем у больных лекарственной аллергией (30%) и при хорошей переносимости препаратов (22,8%).

Изучение функции печени и липидного обмена показали, что наибольшие изменения в таких случаях наблюдаются при токсических реакциях. Нарушения липидного обмена обычно сочетаются с функциональной недостаточностью печени.

В патогенезе токсических побочных явлений важную роль играет обмен витаминов. Так, при изучении содержания в сыворотке крови и моче витаминов А и С нами установлено резкое снижение их уровня при аллергических реакциях тяжелой и средней степени, а также при токсических явлениях с нарушением функции органов пищеварения и поражением периферической нервной системы.

Известно, что при лечении препаратами ГИНК могут развиваться периферические полиневриты вследствие нарушения обмена витамина В₆. За последние годы в связи с широким его применением в клинике туберкулеза побочные явления этого типа значительно уменьшились.

Следует подчеркнуть, что препараты группы В в клинике туберкулеза широко применяются. Однако их взаимодействие в организме с туберкулостатическими средствами изучено еще недостаточно. Механизмы развития как аллергических, так и токсических побочных явлений очень сложны и разнообразны. В связи с этим только у половины больных (51%) нам удалось устранить токсические реакции, а в остальных случаях пришлось заменять препараты другими туберкулостатическими средствами.

Тактика лечения больных с токсическими реакциями направлена на улучшение функционального состояния различных органов и систем, нормализацию обменных процессов организма. До начала химиотерапии необходимо детальное обследование больного с целью выявления сопутствующих заболеваний, организации их лечения, правильного подбора препаратов и методов их введения.

Благоприятное влияние на всех больных с токсическими реакциями от туберкулостатических препаратов оказывает переливание крови, плазмы и альбуминов, способствующих нормализации обменных процессов.

У больных с симптомами поражения центральной нервной системы легкой и средней степени побочные реакции удается устранять одним из седативных средств с временной отменой туберкулостатиков, а также назначением препаратов, содержащих комплекс витаминов А, С, Р, группы В. Большое значение при этом имеет пиридоксин (В₆), а также глютаминовая и пантотеновая кислоты, кокарбоксилаза. Развитие психозов требует немедленной отмены препаратов, вызвавших их.

При развитии полиневритов средней тяжести основное значение имеет комплексная витаминотерапия с обязательным включением пиридоксина и отменой препаратов, вызвавших реакцию.

Реакции легкой и средней тяжести в виде нарушения функции сердечно-сосудистой системы удается обычно ослабить

назначением разнообразных сердечных и сосудистых средств. Больным с тяжелыми реакциями (стенокардия, аритмия, на ЭКГ — снижение зубца Т и переход его в отрицательное положение) препараты, вызывающие побочные явления, следует немедленно отменять.

Поражения желудочно-кишечного тракта и печени развиваются чаще всего на фоне сопутствующих заболеваний (гастрита, колита, язвенной болезни, гепатита). Диетотерапия и назначение лекарственных веществ, направленных на лечение сопутствующих заболеваний (метионин, липокаин, аллохол, АТФ при болезнях желудка и т. д.), дают возможность устранить нежелательные реакции при антибактериальной терапии. Важное значение в этих случаях приобретает местная терапия: интратрахеальные вливания противотуберкулезных препаратов, аэрозоли и внутривенная химиотерапия. При токсических явлениях лекарственного происхождения с нарушением функции желудочно-кишечного тракта в отличие от аллергических внутривенный метод введения бактериостатических средств приобретает очень большое значение и имеет прямые показания. Этот способ лечения дает возможность избежать непосредственного отрицательного воздействия лекарственных препаратов на слизистую желудка и кишечника.

У больных с нарушением функции пищеварительного тракта обычно возникают расстройства витаминного обмена. В таких случаях необходимо назначать поливитамины. Следует помнить, что витамин В₁ относится к сильным аллергенам, его назначение требует большой осторожности. Многим больным витамин В₁ можно применять только внутрь. Целесообразно назначение кофермента этого витамина — кокарбоксилазы, которая оказывает благоприятное влияние на функцию нервной и сердечно-сосудистой системы, а также печени. Наибольший эффект от витаминотерапии наблюдается при одновременном назначении витаминов и АТФ. В таких случаях повышается утилизация витаминов в организме.

При токсических изменениях почек (дизурические расстройства, быстро проходящие альбиминурия и цилиндрурия) снижение суточной дозы или временная отмена препаратов приводят обычно к ликвидации этих явлений. Стойкая альбиминурия и цилиндрурия, возникающие при лечении канамицином, виомицином и стрептомицином, не устраняются десенсибилизирующими средствами и витаминотерапией. В этих случаях рекомендуется отменять указанные препараты.

У больных активным туберкулезом легких с токсическими побочными явлениями от бактериостатических средств комплексная химиотерапия в сочетании с препаратами, улучшающими функциональное состояние организма и его обменные

процессы, дает возможность в большинстве случаев (87—89%) добиться клинико-рентгенологического улучшения со стороны туберкулезного процесса в легких.

Таким образом, побочные явления, возникающие при применении антибактериальной терапии у больных туберкулезом, в большинстве случаев развиваются на фоне сниженной адаптационной способности организма, обусловленной функциональной недостаточностью печени, коры надпочечников, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и других нарушений. Поэтому тщательный и подробный анамнез с учетом функционального состояния различных органов и систем, формы и фазы исходного процесса и лекарственной непереносимости определяют тактику врача у постели больного, являются необходимым условием для проведения рациональной противовоспалительной и специфической противотуберкулезной терапии.

ТОКС

Сред
туберкул
лекарств
зависят
способа
беркулез
нов и сно
Задач
и характ
реносимо
формами
Под
формами
больных:
II-я групп
желудочн
дали муж
больных
ский тубер
были баци
зу легких
больных и
пищеварен
тит).
В комп
включалис

К ВОПРОСУ О ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЯХ ТОКСИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Г. К. ПОЛЕВИКТ, В. В. ОБЛОГИНА

Среди причин, снижающих эффективность лечения больных туберкулезом легких, немалую роль играет побочное действие лекарственных средств. Частота и характер побочных явлений зависят как от фармакологических свойств препаратов, дозы, способа и длительности их применения, так и от тяжести туберкулезного процесса, от функционального состояния органов и систем, осложнений и сопутствующих заболеваний.

Задачей настоящего исследования было изучение частоты и характера неаллергических симптомов лекарственной непереносимости у впервые выявленных больных различными формами туберкулеза легких.

Под наблюдением находился 241 больной с различными формами туберкулеза легких. Были выделены две группы больных: I группа — больные туберкулезом легких и II-я группа — больные с сочетанным поражением легких и желудочно-кишечного тракта (34). В обеих группах преобладали мужчины молодого и среднего возраста. У большинства больных был диагностирован инфильтративно-пневмонический туберкулез легких в фазе распада. Из 241 больного 197 были бацилловыделителями. Во II группе больных туберкулезу легких сопутствовали гастрит — у 9, колит — у 6 и у 19 больных из этой группы было несколько заболеваний органов пищеварения (гастро-дуоденит, колит, холецистит, панкреатит).

В комплексную терапию туберкулеза больных обеих групп включались 3—4 препарата основного и резервного ряда:

ГИНК, ПАСК, стрептомицин, канамицин, этионамид, тревентикс, циклосерин, пиразинамид, этоксид в сочетании с витаминотерапией. Кроме того, больным II группы назначалась патогенетическая и симптоматическая терапия сопутствующих заболеваний. При проведении комплексной противотуберкулезной терапии в I группе токсические проявления лекарственных препаратов наблюдались у 20,1 % больных, во II группе — значительно чаще, у 43,5 %. Частота побочных реакций в обеих группах нарастала с увеличением сроков лечения. В I группе больных наиболее часто побочные реакции наблюдались после 4—6 месяцев, во II группе — после 2—3 месяцев лечения.

Побочные явления токсического характера проявлялись нарушениями функционального состояния различных органов. Как в I, так и во II группе наиболее часто побочные реакции вызывали препараты резервного ряда, из них на первом месте по частоте побочного действия стоял этионамид (соответственно в 23 % и 30 % случаев). Химиопрепараты резервного ряда (этионамид, пиразинамид, этоксид), а также препараты группы ГИНК вызывали нарушения функционального состояния печени у 11,9 % больных (диспепсия, болевой синдром и др.).

Лабораторное исследование в этих случаях выявляло изменения антитоксической и ферментативной функций печени. Циклосерин и препараты ГИНК оказывали токсическое действие на ЦНС, что проявлялось расстройством сна, резкой сменой настроений, повышенной раздражительностью, головными болями, головокружениями. На ЭЭГ определялись изменения в виде существенных аномалий ЭЭГ и отклонений пограничного типа. Необходимо отметить, что в 30,5 % случаев изменения на ЭЭГ предшествовали клинической симптоматике неврологических побочных реакций.

Кроме того, препараты ГИНК особенно в сочетании с циклосерином вызывали периферические невриты с мышечной слабостью, парестезиями, болями (3 % больных), ПАСК при энтеральном применении вызывал диспептические явления (8,2 % больных). Стрептомицин, канамицин, виомицин (у 6 % больных) оказывали ототоксическое действие. Реже отмечалось токсическое действие канамицина на почки, которое обнаруживалось при исследовании мочи. Комплексная противотуберкулезная терапия нередко оказывает токсическое действие на клетки крови. В гемограмме у 37,8 % больных отмечалась токсическая зернистость в нейтрофилах, изменения эритроцитов — анизоцитоз и пойкилоцитоз. У 11 % больных наблюдалось снижение лейкоцитов до 3500—2500.

Функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы были связаны в основном с приемом ГИНК и выражались в появлении болей в области сердца (9% больных), но существенных изменений ЭКГ у этих больных не было выявлено.

Лекарственная интоксикация у большей части больных I группы была клинически мало выраженной и выявлялась в основном при систематических лабораторных исследованиях функционального состояния различных органов. Побочные реакции у этих больных были нестойкими и устранялись в течение 1—2 недель назначением комплексной витаминотерапии.

У больных II группы побочные явления были клинически более выраженными и утяжеляли состояние больных. Устранение функциональных нарушений различных органов у больных с сопутствующими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта требовало более длительного применения детоксицирующей терапии (комплексной витаминотерапии, АТФ, кокарбоксилазы, липотропных препаратов, анаболических гормонов) и нередко изменения метода введения противотуберкулезных средств. С переходом на парентеральное введение (внутривенное, внутримышечное, ректальное, ингаляции лекарственных аэрозолей) у большинства больных удавалось устранить указанные побочные реакции. Однако у 11,7% больных II группы токсические реакции были выраженными и стойкими, что требовало отмены препаратов, вызвавших интоксикацию.

Таким образом, наблюдения показали, что для раннего выявления лекарственной интоксикации необходимо систематически, не реже 1 раза в месяц, проводить контрольные исследования ЭЭГ и функций печени и 1 раз в декаду — исследования крови и мочи. Для устранения и предупреждения выраженных токсических реакций показано назначение комплексной витаминотерапии, липотропных и нормализующих обменные процессы средств.

У больных с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта предпочтительно парентеральное введение препаратов.

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

М. И. ТАРАНЕНКО, М. И. СТЕПУЛА, О. Н. НЕРСЕСЯН

В комплексной терапии больных туберкулезом легких специфически действующие антибиотики и химиопрепараты занимают центральное место. Оказывая бактериостатическое влияние на возбудитель болезни в условиях внутренней среды макроорганизма, они в определенной мере нарушают течение физиологических процессов в организме больного, в связи с чем нередко возникают побочные явления. Это затрудняет, а порой делает невозможным использование показанной туберкулостатической терапии, что отрицательно сказывается на ее эффективности. Так как туберкулостатические препараты применяются больным, реактивность которых в значительной степени изменена инфекционным процессом, фармакодинамические особенности препаратов могут проявляться особенно ярко. Частота и характер побочных реакций при этом, по данным литературы, варьируют в широких пределах.

Мы изучили побочные реакции при туберкулостатической терапии 1499 больных с различными формами активного, в основном, деструктивного, туберкулеза легких. Наблюдаемые больные разделены на 2 группы. Больные I группы (700) лечились до 1962 г., больные II (799) — с 1963 по 1972 гг. включительно. В обеих группах преобладали больные с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких, преимущественно в возрасте от 20 до 40 лет.

Сравнение частоты и характера клинических проявлений побочных реакций у указанных групп больных, леченных, в

основном, препаратами основного ряда, позволило сделать заключение о том, что удлинение сроков антибактериального лечения, использование тройного сочетания их, а также применение более высоких доз туберкулостатиков не повлекло за собой нарастания частоты побочных явлений в последние 10 лет. Побочные реакции возникали преимущественно в первые 2 месяца применения антибактериальных препаратов как у больных, леченных до 1962 г. (88%), так и в последующем (73%). Побочные явления наиболее часто выражались в нарушении функции желудочно-кишечного тракта, затем следуют различные кожные проявления, нарушение функции вестибулярного аппарата, неврит, цефалгия и другие проявления дефицита пиридоксина, дизурические явления и патологические изменения в моче, нарушения функции печени, медикаментозный гепатит.

Анализ наших наблюдений показал, что частота и характер побочных явлений, а также степень их устранимости зависят, в основном, от вида применяемых препаратов и от реактивности организма больного в данный момент. Мы наблюдали больных с тяжелыми токсическими и токсико-аллергическими реакциями, препятствовавшими лечению препаратами, их вызвавшими, а спустя несколько месяцев эти больные получали эти же препараты без каких бы то ни было признаков побочного действия.

Мы согласны с Е. М. Тареевым и И. С. Сергеевым, считающими, что синдром побочного действия лекарств следует рассматривать как своеобразную болезнь, при которой определяется этиология и патогенез, имеются определенные клинические проявления, течение, морфологические изменения и исход. К сожалению, причины некоторых из них еще и сейчас не ясны. Это затрудняет, а порой делает невозможным их устранение и профилактику.

Диапазон характера и частоты побочных явлений при туберкулостатической терапии, по данным литературы, весьма велик, что, по-видимому, обусловлено различием контингентов и неодинаковой методикой лечения. Сопоставляя частоту и характер побочных реакций у впервые выявленных больных и у больных с хроническим процессом, выяснилось, что у последних частота и тяжесть их большая.

Наши наблюдения подтверждают данные литературы о том, что в возникновении побочных реакций существенную роль играет функциональное состояние печени, нервной и эндокринной системы, длительность предшествовавшего лечения, возраст больных (у лиц пожилого и старческого возраста побочные явления нами отмечены в 2,5 раза чаще, чем в других возрастных группах). Побочные реакции чаще развива-

лись у больных с высокой чувствительностью к туберкулину, при тяжелых сопутствующих заболеваниях.

С целью профилактики побочных реакций в начале туберкулостатического лечения используется комплекс десенсибилизирующих препаратов: хлористый кальций, по В. А. Воробьеву, небольшие дозы антигистаминных препаратов (супрастин, пипольфен, димедрол по 1—2 табл. в день), повышенные дозы аскорбиновой кислоты (300—500 мг и более в сутки). Продолжительность десенсибилизирующего лечения 5—6 недель. Так как в течение первого месяца туберкулостатической терапии в организме больного заметно выражен дефицит витамина В₆, а также учитывая его антиаллергическое действие (Г. Д. Попов), в указанный комплекс мы включили также инъекции указанного витамина (по 1,0 мл 5% раствора ежедневно). При отсутствии общеизвестных противопоказаний в десенсибилизирующий комплекс вводятся небольшие дозы гормонов, главным образом, преднизолон (с 20 по 5 мг в сутки). Раннее назначение небольших доз преднизолона в комплексе с указанными препаратами особенно целесообразно, поскольку наряду с десенсибилизирующим и прямым противовоспалительным действием преднизолон изменяет ход превращения препаратов ГИНК в сторону преобладания процессов ацетилирования, что уменьшает частоту побочных явлений и от стрептомицина, и от ГИНК.

Благоприятное влияние антибактериальной и десенсибилизирующей терапии отчетливо видно и на ЭЭГ. Так, если до начала терапии у 53,6% больных отмечены умеренные и у 13,6% — выраженные диффузные изменения с дезорганизацией и деформацией основных корковых ритмов, то после лечения выраженных патологических изменений на ЭЭГ уже не отмечалось, исчезла дизритмия, реже встречались ЭЭГ со стертыми регионарными различиями, увеличилась частота и амплитуда α -ритма; уменьшилось число медленных колебаний. Наряду с этим отчетливо снижается чувствительность к туберкулину.

Лечебные меры в отношении больных с побочными реакциями от туберкулостатиков определялись их характером и выраженностью. В общем они не отличались от общепринятых: уменьшение суточной дозы или отмена препарата, вызвавшего побочные реакции, повторное назначение вышеуказанного десенсибилизирующего комплекса. У 454 из 521 больного с побочными явлениями с целью устранения их использован десенсибилизирующий комплекс, инъекции АТФ, витамина РР и другие средства, рекомендуемые в таких случаях. В результате стало возможным возобновление туберкулостати-

ческой терапии теми же препаратами только у половины больных.

Группе больных с устойчивыми побочными реакциями применялся микроэлемент кобальт. У 39 больных были клинические симптомы токсического характера (полиневрит), возникшие в связи с приемом препаратов ГИНК: у 8 — аллергические, в основном, связанные с лечением стрептомицином и у 20 — смешанные. У трети больных (преимущественно с хроническим туберкулезом легких) применение препаратов ГИНК и стрептомицина было практически невозможно, так как любой из них усугублял уже имеющиеся проявления побочного действия. Использование вышеуказанных лечебных мер не устраняло, а лишь иногда временно ослабляло их. Всем 67 больным на фоне непрекращающейся терапии препаратами, оказавшими побочное действие, в лечебный комплекс включен электрофорез 1% раствора хлористого кобальта (15—20 сеансов продолжительностью в 20 минут при силе тока от 20 до 30 ма). В результате у 64 больных побочное действие туберкулостатических препаратов было устранено либо ослаблено в такой степени, что стало возможным продолжение лечения основными туберкулостатическими препаратами в оптимальной дозе. Особенно хороший эффект мы наблюдали при назначении электрофореза кобальта на фоне лечения витамином В₆, РР и АТФ. Это позволяло устранять побочные явления у больных, которые годами не могли регулярно лечиться из-за плохой переносимости туберкулостатиков.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Ш. А. АЛИМОВ, Б. А. АБРАРОВ, В. С. ГИНЗБУРГ, К. С. КАЗАКОВ

С целью изучения характера и частоты токсических побочных реакций проводились наблюдения за 440 больными активными формами туберкулеза легких, находившимся на лечении в клинике Узбекского научно-исследовательского института туберкулеза. У 121 (28%) обследованного больного на различных этапах лечения отмечены побочные явления от основных или резервных антибактериальных препаратов. При этом в 45% наблюдений побочные реакции можно было отнести к аллергическим, а в 55% наблюдались токсические реакции. Токсические реакции проявлялись в виде изменений со стороны нервной системы (психопатические реакции, головокружение, вестибулярные расстройства, нарушение чувствительности в конечностях) — в 23,8% случаев, сердечно-сосудистых нарушений (сердцебиение, боли в области сердца) — в 7,6%, диспепсии — в 4,4%; изменения в периферической крови (лейкопения, агранулоцитоз, моноцитоз) — в 4,6% случаев.

У 16 обследованных (7,5% от числа больных с токсическими побочными реакциями) развилась лекарственная желтуха.

Токсические реакции, вызываемые туберкулостатиками, у подавляющего большинства больных были обратимы и исчезали после отмены препаратов и соответствующей терапии. Нами проведено комплексное лабораторное изучение состояния некоторых функций печени и желудочно-кишечного тракта в процессе химиотерапии.

С целью изучения функционального состояния печени у больных в динамике (до лечения, через 7—10 дней, 2, 4 и 6

месяцев в процессе лечения) определялось содержание билирубина, белковых фракций и липопротеидов в сыворотке крови, проведены осадочные пробы, исследовалась активность ферментов; трансаминаз, орнитилкарбомилтрансферазы, фосфатаз, альдолазы, амилазы, медьоксидазы. С помощью комбинированного радиоизотопного исследования (с использованием двух радиопрепаратов — бенгальского розового — ^{131}I и радиоактивного коллоидного золота — 198) оценивалась экскреторная функция печени и размеры печеночного кровотока; определялось соотношение частоты и степени сдвигов деятельности печени и содержания некоторых витаминов группы В.

Проведенные исследования показали, что все антибактериальные средства оказывают токсическое воздействие на печень. Гепатотоксический эффект их наиболее выражен у больных, у которых до начала лечения уже имелись определенные сдвиги функционального состояния печени (повышение активности трансаминаз, медьоксидаз, орнитилкарбомилтрансферазы, щелочной фосфатазы, альдолазы, понижение амилазной активности, нарушение экскреторной функции печени). Содержание билирубина, белковых фракций, липопротеидов изменялось нерезко, поэтому на них мы не останавливаемся подробно. На различных этапах химиотерапии определяется преимущественное отклонение показателей отдельных проб (табл. 1), свидетельствующих о нарушении того или иного компонента из составляющих комплекс функций, выполняемых печенью. При этом наиболее демонстративны были отклонения экскреторной функции печени, определяемые радиоизотопным исследованием (табл. 1) даже тогда, когда другие функциональные тесты не указывали на сдвиги деятельности печени.

Радиоизотопным исследованием удастся определить роль печеночного кровоснабжения в обеспечении удовлетворительного функционального состояния печени. Угнетение экскреторной функции печени особенно отчетливо в первые 2 месяца лечения (регистрируется в 62% наблюдений; до начала лечения оно отмечено у 30—35% больных). В последующем намечается тенденция к постепенной нормализации ее, к 6—8 месяцам лечения экскреторная функция печени все еще остается нарушенной у 40—45% обследованных. К двум месяцам химиотерапии, несмотря на явный терапевтический эффект ее, значительно возрастает число больных с теми или иными изменениями биохимических показателей функционального состояния печени. Чаще наблюдаются повышения активности орнитилкарбомилтрансферазы, трансаминаз, щелочной фосфатазы и изменения тимоловой пробы. Изменения активности сывороточных ферментов в динамике представлены в сводной табл.

це (средние данные). В более поздние сроки наблюдений у части больных активность сывороточных ферментов, измененных до начала и к второму месяцу лечения, постепенно нормализуется или приближается к норме.

Однако у многих из них она остается повышенной, несмотря на выраженный клинико-рентгенологический эффект. Наиболее стойкие и выраженные изменения сохраняются в активности орнитилкарбомилтрансферазы, амилазы, медьоксидазы. Нарушения функционального состояния печени под влиянием противотуберкулезной химиотерапии наиболее контрастно выступают при острых лекарственных гепатопатиях, сопровождающихся клинической симптоматикой (а иногда и без нее). В этот период в 90—95% радионуклидных исследований выявлялись изменения аккумуляционной и выделительной фаз экскреторной функции печени. При этом превалировало замедление выделительной фазы при менее заметном понижении аккумуляционной активности гепатоцитов, вследствие нарушения секреции желчи и перихолангита. При этом активность орнитилкарбомилтрансферазы возрастала в 2—10 раз (в 70—80% случаев); щелочной фосфатазы в 1,5—3 раза (50—60%); альдолазы в 1,5—2 раза (40—50%) и редко в 3—4 раза; активность амилазы уменьшалась. Сдвиги в деятельности печени у большинства больных сохранялись в течение 1—4 недель, а иногда и более, несмотря на отмену специфической и назначения корригирующей терапии. Токсические побочные реакции развивались чаще у больных туберкулезом с выраженными отклонениями ферментативной активности до начала лечения (орнитилкарбомилтрансферазы, трансаминазы и медьоксидазы), и с угнетением выделительной фазы экскреторной функции печени.

Следует обратить внимание, что при побочных явлениях токсического характера особенно резкие изменения происходят в активности ферментов, участвующих в превращениях аммиака (орнитилкарбомилтрансфераза) и аминокислот (трансаминазы). Соответственно лечение токсических побочных явлений при этом прежде всего должно быть направлено на восстановление этих ферментных функций. Нарушение активности названных ферментов может зависеть от изменений в содержании и обмене витаминов B_6 и B_{12} .

Определение активности вышеперечисленных ферментов может быть использовано для прогноза побочных явлений, объективной оценки их тяжести и длительности. Чем тяжелее ферментные нарушения, тем чаще побочные явления рецидивируют в процессе дальнейшей химиотерапии.

В свете рассматриваемой проблемы представляют также интерес результаты изучения содержания витаминов группы

и витаминов группы В. В таблицах 2 и 3 приведены данные о состоянии в начальной фазе развития «В» в организме. В частности, при дефиците пиридоксина (витамина В₆) и аскорбиновой кислоты (витамина С) у 1,8% больных наблюдается дефицит «В» (чаще тиамина и пиридоксина). Отсюда можно сделать вывод, что роль играют В₆ и В₁₂.

Параллельно с этим в ряде наблюдений отмечалась нормализация.

Некоторые нарушения обмена веществ были установлены в желудке при по- диетометрических исследованиях. Проведенные исследования показали, что в по- и анацидные состояния более выражены корреляция между нарушениями деятельности ферментов.

Проведенные исследования функционального состояния печени могут явиться основой для установления точной эффективности лечения печени в во- зрасте. При этом в состоянии печени и особен- ности ее функционирования можно наблюдать токсические изменения, а следовательно, и лечение.

В» на различных этапах антибактериальной терапии и на высоте развития токсических побочных реакций. Из представленной таблицы 2 видно, что витаминный дефицит наиболее выражен в начальном периоде лечения, развивается параллельно и пропорционально отклонениям в состоянии печени. На высоте развития побочных реакций дефицит витаминов группы «В» в организме выражен особенно заметно. Недостаточность тиамина в этот период обнаруживается у 64,1% больных; пиридоксина — у 45,6%, пантотеновой кислоты — у 21,1%, никотиновой кислоты — у 12,3%, инозида — у 21,9% и биотина — у 1,8% больных. В период развития побочных реакций обычно наблюдается дефицит двух или трех витаминов группы «В» (чаще тиамина, пиридоксина и инозида, реже пантотеновой кислоты и никотиновой кислоты). Но у отдельных больных наблюдается дефицит четырех или более витаминов. Отсюда можно сделать вывод, что при лечении побочных явлений надо использовать комплекс витаминов, причем ведущую роль занимают В₁, В₆ и пантотеновая кислота.

Параллельно с общим дефицитом витаминов в организме в ряде наблюдений отмечено нарушение их внутриклеточной утилизации.

Некоторые химиопрепараты приводят также к заметным нарушениям кислотообразующей функции желудка. Этот факт был установлен нами на основании измерения кислотности в желудке при поступлении в него этамбутола с помощью радиотелеметрической системы «Капсула» у 40 больных. Как показали проведенные исследования, уже через два месяца лечения возникают резкие изменения желудочной секреции (гипо- и апацидные состояния), которые в дальнейшем становятся еще более выраженными. Устанавливается определенная корреляция между частотой и степенью выраженности нарушений кислотообразования в желудке и сдвигами функциональной деятельности печени.

Проведенные нами исследования показали, что угнетение функционального состояния печени в процессе химиотерапии может явиться одним из факторов, обуславливающих недостаточную эффективность лечения, и свидетельствует о важной роли печени в возникновении и тяжести течения побочных явлений. При этом часть показателей функциональной полноценности печени (исследование активности сывороточных ферментов и особенно комбинированное радиоизотопное исследование) можно использовать для прогнозирования развития токсических побочных реакций и оценки тяжести их течения, а следовательно, и для прогнозирования исхода основного заболевания.

Таблица 1
Активность ферментов сыворотки крови в динамике при химиотерапии
больных туберкулезом легких

Уровень ферментов сыворотки крови	Доноры (контроль)	До лечения	В процессе лечения	В период токсических реакций	Перед выпиской
Трансаминазы					
Щавелевоуксусная	$26 \pm 2,8$	$24 \pm 2,21$	$29 \pm 1,51$	$50 \pm 4,38$	$28 \pm 1,92$
ГЩТ Р		$>0,5$	$>0,5$	$<0,001$	$>0,5$
Глютамино-пировиноградная	$25 \pm 2,3$	$22 \pm 2,45$	$33 \pm 2,94$	$63 \pm 7,08$	$30 \pm 1,43$
ГПТ Р		$>0,5$	$>0,2$	$<0,001$	$<0,05$
Щелочная фосфатаза Р	$2,78 \pm 0,28$	$4,45 \pm 0,8$	—	$3,65 \pm 1,0$	$2,5 \pm 0,3$
Альдолаза Р	$6,37 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,48$	$8,8 \pm 0,7$	$11,4 \pm 1,2$	$4,6 \pm 0,45$
Амилаза Р	$123 \pm 6,32$	$55,9 \pm 6,4$	—	$76,3 \pm 6,25$	$89,1 \pm 5,5$
Орнитилкарбамилтрансфераза Р	$2,0 \pm 0,22$	$5,5 \pm 0,89$	$3,6 \pm 1,1$	$11,1 \pm 2,18$	$1,7 \pm 0,3$
Медьоксидаза Р	$13,1 \pm 1,2$	$20,74 \pm 1,2$	$17 \pm 0,6$	$30,5 \pm 0,4$	$16,3 \pm 0,6$
		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,02$

Таблица 2
Частота нарушений обмена витаминов на различных этапах химиотерапии

Витамины группы В	Дефицит к общему количеству обследованных			
	через 1 месяц	через 2-4 месяца	через 5-7 месяцев	через 8-10 месяцев
Пантотеновая кислота	31,6	33,3	31,2	37,5
Тиамин	20,3	42,4	29,0	45,0
Пиридоксин	51,2	56,6	45,7	16,6
Изониазид	78,9	42,5	50,8	52,8
Биотин	16,2	16,9	10,5	—
Никотиновая кислота	26,3	14,1	13,0	7,5

роль гомологов
препаратов в
химиотерапии

В. П.

Использование
гетерологов
из основных
настоящего вре
дывает определени
ости. Поэтому по
сего ряда гомоло
обочными явлени
Гомологи пред
препаратов, в ко
структуры привод
амости при сохра
Проведено сра
ида и протинам
за и морфазинам
Для характери
де всего следует
больные молодог
нии в группах бы
-ктивные измене
каждой групп
Переносимости
ида — у 56 бол
нась в сочетании

РОЛЬ ГОМОЛОГОВ ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В УСТРАНЕНИИ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

В. П. КОЛОСОВСКАЯ, Г. А. КОРОТАЕВ

Использование препаратов резервного ряда в лечении больных туберкулезом, особенно хроническими формами, стало одним из основных принципов современной химиотерапии. Но до настоящего времени широкое применение этих средств вызывает определенные трудности из-за их значительной токсичности. Поэтому появление у некоторых из препаратов резервного ряда гомологов существенно упрощает вопрос борьбы с побочными явлениями.

Гомологи представляют собой производные от основных препаратов, в которых минимальные изменения химической структуры приводят к значительному улучшению их переносимости при сохранении эффективности.

Проведено сравнительное изучение переносимости этионамида и протионамида, циклосерина и теризидона, пиразинамида и морфазинамида.

Для характеристики изученного контингента больных прежде всего следует отметить, что во всех группах преобладали больные молодого возраста (до 40 лет); в равном соотношении в группах были больные с хроническими формами; деструктивные изменения в легких определялись почти у 2/3 больных каждой группы.

Переносимость этионамида изучена у 79 больных, протионамида — у 56 больных. Терапия этими препаратами проводилась в сочетании с другими туберкулостатиками основного и

резервного ряда. В период лечения побочные реакции на этионамид отмечены у 43 больных и на протионамид — у 21 больного. Здесь (также как при последующем изложении) следует заметить, что соотношение больных с побочными реакциями и без них не указывает на истинный процент побочных явлений при этих препаратах, так как представленный материал в определенной степени выборочный и отражает специфику нашей клиники, куда поступают в основном больные с заведомо плохой переносимостью препаратов.

Для более четкого представления о преимуществах протионамида следовало выяснить, сколько больных с побочными реакциями на этионамид смогли лечиться протионамидом. На нашем материале показатель переносимости протионамида у больных с осложнениями от этионамида оказался достаточно высоким (73,6%). При этом необходимо отметить, что нами учитывались все отчетливо выраженные побочные реакции на этионамид.

Заслуживают внимания также результаты сопоставления частоты сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени, которые нередко осложняют лечение этими препаратами, а также создают дифференциально-диагностические трудности в оценке их роли при побочных реакциях. Анализ показал, что такие заболевания наблюдались у 20% больных, лечившихся этионамидом, и у 32% больных, принимавших протионамид. Таким образом, эти данные в еще большей степени подчеркивают, что токсичность протионамида по сравнению с этионамидом значительно меньше, чем это выявляется при простом сопоставлении частоты побочных явлений.

В характере осложнений при приеме этионамида существенных различий не выявлено. Так, в обеих группах у больных побочные явления по типу диспептических расстройств составили 76% среди всех других нарушений.

При изучении сроков развития побочных явлений у этионамида и протионамида обнаружилась различная зависимость частоты осложнений от длительности применения этих препаратов. При лечении этионамидом наибольшее число побочных реакций — 28% — было на ранних этапах лечения (в первые недели). В последующие месяцы число их постепенно уменьшалось; на поздних этапах применения (6—10 месяцы) этот показатель сохранялся примерно на одном уровне (10% в среднем за месяц). При протионамиде, наоборот, отмечается относительно небольшая частота побочных явлений на первых этапах — всего у 7% больных. Однако с увеличением длительности использования этого препарата число лекарственных осложнений замедленно возрастало: на протяжении 6—10 месяцев лечения частота побочных реакций достигала 25—30%.

Такое расхождение в сроках развития побочных явлений от этионамида и протионамида, вероятно, связано с различным повреждающим действием этих препаратов на организм. Этионамид как более токсичный препарат скорее вызывает известный раздражающий эффект с нарушением процесса всасывания в кишечнике и сдвиги в витаминном обмене. При длительном применении протионамида чаще всего выявляются подобные расстройства. Это обстоятельство тем более существенно, если учесть, что у больных, получавших протионамид, было больше сопутствующих заболеваний пищеварительной системы, чем в группе больных, лечившихся этионамидом.

Такое же сравнительное изучение переносимости проведено на 88 больных, получавших циклосерин, и на 85 больных, лечившихся теризидоном. Из 88 больных, которые принимали циклосерин, лекарственные осложнения наблюдались у 43 человек. Среди 85 больных, леченных теризидоном, побочные явления возникли только у 28. При этом необходимо заметить, что из 85 больных, принимавших теризидон, перед его назначением 59 человек получали циклосерин, который у всех больных вызвал различные побочные реакции. При продолжении терапии теризидоном 82% таких больных смогли лечиться этим препаратом до выписки из клиники или смены всей комбинации препаратов по другим причинам.

Больные, страдавшие неврастеническими реакциями, вегетативно-сосудистыми нарушениями, атеросклерозом сосудов мозга, алкоголизмом, лучше переносили теризидон, чем циклосерин. В результате этого в группе больных, леченных теризидоном без осложнений, отмечалось почти вдвое больше лиц с сопутствующими неврологическими и сосудистыми заболеваниями.

Если возникали побочные реакции при теризидоне, то они также, как при циклосерине, у подавляющего большинства больных (70—80%) были нейротоксического типа. Обычно они проявлялись в виде головных болей, головокружения, нарушения сна и координации движений, изменений эмоционально-психической сферы. Однако при теризидоне все эти нарушения отличались меньшей интенсивностью.

Сравнительное изучение сроков развития побочных реакций при циклосерине и теризидоне выявило следующие закономерности. При том и другом препарате (соответственно в 20% и 17%) преобладали ранние осложнения (в первые дни и недели). В последующие месяцы количество побочных реакций непрерывно уменьшалось. Но при циклосерине они продолжали выявляться на всех этапах терапии, колеблясь в среднем за месяц в пределах 8—12%. В то же время при лечении

герицидом после 5 месяцев его применения не наблюдалось ни одного случая осложнений.

При сравнительном изучении переносимости пиразинамида и морфазинамида использованы материалы наблюдений над 368 больными, которые лечились в комбинации с другими препаратами пиразинамидом, и над 63 больными, получавшими морфазинамид.

Из 368 больных, которым назначался пиразинамид, побочные реакции наблюдались у 113. Среди 63 больных, лечившихся морфазинамидом, лекарственные осложнения возникали у 14 человек. Сопоставляя эти цифры, следует учитывать, что 28 больных были переведены на лечение морфазинамидом после выявления у них побочных реакций от пиразинамида. Таким образом, 82% больных после отмены пиразинамида смогли продолжать лечение морфазинамидом.

Пиразинамид и морфазинамид сходны между собой по характеру наблюдающихся побочных реакций. Чаще других возникают диспептические явления с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся снижением аппетита, реже тошнотой и рвотой.

При лечении пиразинамидом они наблюдались у 14,7% больных, а морфазинамидом — у 6,3%, т. е. реже более чем в 2 раза. Следует отметить лучшую переносимость морфазинамида больными с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Развития клинически выраженных гепатитов при лечении обоими препаратами мы не наблюдали. Однако функциональные нарушения печени в виде умеренного увеличения активности сывороточных трансаминаз, повышения тимоловой пробы, реже билирубина были отмечены в процессе лечения в 6—8% в обеих группах. Все указанные осложнения возникали в относительно поздние сроки (3—7 месяцы).

Итак, клиническое изучение туберкулостатических препаратов II ряда и их гомологов выявило у значительной части, страдающих плохой переносимостью лекарственных веществ и различными сопутствующими заболеваниями, лучшую переносимость гомологов.

Это позволяло при любых осложнениях, возникавших при использовании препаратов, успешно продолжать лечение их гомологами без дополнительных затрат времени и усилий на попытки выяснить устранимость побочных реакций от основного препарата путем подбора коррегирующих средств и перерывов в лечении.

Однако следует признать, что разработанный и известный комплекс мероприятий, направленный на преодоление побочных явлений остается в силе для препаратов, не имеющих го-

гомологов, а также для самих гомологов, если появляются осложнения при их применении.

В то же время приведенные данные показывают, что гомологи препаратов резервного ряда имеют особое значение как перспективные средства для амбулаторного лечения больных туберкулезом.

ОБ АГРАНУЛОЦИТАРНЫХ РЕАКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Э. С. СТЕПАНЯН, А. И. КОВЯЗИНА

Удельный вес лекарственных агранулоцитозов заметно возрос за последние годы. Это связано не только с увеличением потребления лекарств, но и со значительно возросшим контактом населения с химическими веществами, применяемыми как в промышленности, так и в быту. Способствуют возникновению агранулоцитарных реакций инфекционно-аллергические заболевания, к которым относится также туберкулез.

По данным И. П. Зиновьева (1969), эти реакции наблюдались у 6 из 7423 больных туберкулезом легких (0,08%), а по данным Центрального института туберкулеза (А. И. Ковязина, 1970), — у 5 из 700 больных (0,7%).

Судя по представленным данным, агранулоцитарные реакции при химиотерапии противотуберкулезными препаратами встречаются редко. Однако, учитывая возможность возникновения осложнений, были проанализированы не только литературные материалы, но и данные ряда лечебных учреждений нашей страны (Центрального института туберкулеза, Центральной клинической больницы, Узбекского и Молдавского институтов туберкулеза и санатория № 58). Выяснилось, что чаще всего встречаются агранулоцитарные реакции при химиотерапии этокси́дом. Учитывая это, Министерством здравоохранения СССР было издано специальное информационное письмо об агранулоцитарных реакциях, выявленных у 70 больных туберкулезом при комбинированной химиотерапии, включающей этокси́д.

...ная на
...лезной, вно
...м реакций, в
...применяться

Агранулоцитарные

Препараты

...ид
...ацетазон (тибон)
...ептомицин
...НК
...СК
...иосерин
...тонамид
...параты не иденти
...ованы

Второе место
...оксида занял т
...аблюдались п
...АСК, и лишь
...лучавшим цик
...ированной хим
...акой из препара
...алось, что в 11
...аратов основно
...ого ряда. Из п
...использован ти
...ионамид, в од
...тамбутол. Так
...в 5 случаях из
...развитии аг
...иоацетазон и э
...Смертельны
...17 больных

Продолжая набор материала, проанализировав 200 историй болезней, вновь обнаружилось преобладание агранулоцитарных реакций, вызванных этоксидом, несмотря на то, что он стал применяться значительно позже препаратов основного ряда.

Таблица 1

Агранулоцитарные реакции от противотуберкулезных препаратов

Препараты	Начало клинического применения	Агранулоцитарные реакции	
		Всего	Из них умерло
Этоксид	1959	96	12
Тиацетазон (тибон)	1946	31	1
Стрептомицин	1944	26	3
ГИНК	1952	19	—
ПАСК	1946	7	1
Циклосерин	1955	1	—
Этионамид	1956	1	—
Препараты не идентифицированы	—	19	—
Всего		200	17

Второе место по частоте агранулоцитарных реакций после этоксида занял тиацетазон. Реже агранулоцитарные реакции наблюдались при терапии стрептомицином, тубазидом и ПАСК, и лишь единичные наблюдения относятся к больным, получавшим циклосерин или этионамид. В 19 случаях комбинированной химиотерапии, где четко не удалось определить, какой из препаратов вызвал агранулоцитарную реакцию, оказалось, что в 11 случаях она была вызвана комбинацией препаратов основного ряда, а в 8 препаратов резервного ряда в трех случаях был использован тиацетазон, в двух — этоксид, в одном — про-тионамид, в одном — канамицин и в одном — рифампицин и этамбутол. Таким образом, и в лекарственных комбинациях (в 5 случаях из 8) из препаратов резервного ряда виновными в развитии агранулоцитарной реакции, по-видимому, были тиацетазон и этоксид.

Смертельные исходы агранулоцитарных реакций отмечены у 17 больных. Они были обусловлены лекарственными комби-

нациями, включающими этоксид (12 больных), тиацетазон (1 больной), стрептомицин (3 больных), ПАСК (лишь у 1 больной). Лейкопения наблюдалась при назначении и других противотуберкулезных препаратов, однако случаев агранулоцитарных реакций при их применении отметить не удалось.

Чтобы окончательно выяснить вопрос о частоте агранулоцитарных реакций в зависимости от характера и количества принятых препаратов (тубазида, стрептомицина, ПАСК, этоксида и тибона), нами проанализированы данные об использовании этих препаратов в течение года (Центральная клиническая больница, диспансеры №№ 2, 7 и 8 города Москвы, Узбекский и Молдавский институты туберкулеза).

Чтобы иметь возможность сопоставить материалы, суточные дозы всех препаратов были пересчитаны и эквивалентно приняты за 1,0. Это позволило установить, что больные меньше всего принимали этоксид. Так, по РСФСР в 1971 году расход тубазида на одного больного составил 162,0 г, а этоксида — 22,0 г, по диспансеру № 2 — соответственно 143,0 и 6,0 по диспансеру № 7 — соответственно 55,0 и 2,0 г и по диспансеру № 8 — 63,0 г и 9,0 г. Примерно такие же соотношения наблюдались при анализе данных за последующие два года. Таким образом, при анализе полученных данных за последующие два года, выяснилось, что этоксид применялся при лечении больных относительно редко и в умеренных суточных дозах (1,0—2,0), но гораздо чаще других препаратов оказывал токсическое влияние на гемопоэз.

Помимо индивидуальной чувствительности больных к определенным противотуберкулезным препаратам, агранулоцитарные реакции зависят возможно также и от химической формулы применяемых лекарств. Очевидно поэтому агранулоцитарные реакции чаще всего удалось определить у больных, получавших этоксид или тибон, в химической формуле которых содержатся сера и бензольное кольцо.

При анализе сводных данных выяснилось, что агранулоцитарные реакции наблюдаются чаще у лиц молодого возраста (20—40 лет) почти при всех основных формах туберкулеза легких, в отдельных случаях и при внелегочной локализации заболевания (почки, позвоночник, лимфоузлы и др.) и не только в фазе обострения, но и при затухании процесса.

Примерно у 1/3 больных наблюдались серьезные сопутствующие заболевания (гепатит, язвенная болезнь желудка, гастрит, сахарный диабет и др.), которые сами по себе могут обуславливать лейкопению.

Все противотуберкулезные препараты назначались в общепринятых разовых и суточных дозах, поэтому агранулоцитарные реакции можно было связать скорее всего с индивиду-

льной повышенной чувствительностью больных к применяемым лекарствам.

Агранулоцитарные реакции у большинства больных выявлялись чаще в течение первых двух месяцев лечения. Однако они ни разу не были зарегистрированы после первого приема лекарства. Агранулоцитарные реакции на начальных стадиях своего развития редко сопровождались другими клиническими признаками побочного действия лекарств. Первые симптомы его весьма неопределены: небольшое недомогание, субфебрильная температура, боль в горле, которую врачи часто объясняют «катаром верхних дыхательных путей». Если систематически не производить анализа крови, а при присоединении интеркуррентного заболевания немедленно не исследовать гемограмму, то легко просмотреть переход безобидного «катара» в агранулоцитоз.

Во второй стадии развития агранулоцитарной реакции состояние больных резко ухудшалось. Наблюдался подъем температуры до $38-40^{\circ}$ с выраженной интоксикацией, головной болью, адинамией, иногда со спутанностью сознания. У всех больных отмечалась ангина, а у 38 выявились характерные язвенно-некротические изменения в полости рта и носоглотке у 11 больных в этот период появилась пневмония, у 5 — интоксикационный гепатит. Следует отметить, что указанная эволюция клинических симптомов при агранулоцитарных реакциях происходит очень быстро, в течение нескольких дней.

Характер изменений гемограммы сводится к значительной лейкопении (менее 3000) с резким снижением числа гранулоцитов, в первую очередь нейтрофилов, вплоть до их полного исчезновения. Гранулоцитопения у всех больных протекала с относительным лимфоцитозом, с появлением процента моноцитов (до $40-60\%$). Среди сохранившегося небольшого числа нейтрофилов нередко отмечалось преобладание эозинофилов. Во всех случаях была резко повышена РОЭ. У 13 больных на высоте агранулоцитарной реакции в гемограмме определялись плазматические клетки. Тяжесть агранулоцитарной реакции и прогноз больного в значительной мере определялись результатом гематологического исследования. Падение числа лейкоцитов ниже 1000 и полное исчезновение нейтрофилов обычно наблюдались в случаях со смертельным исходом.

В ряде случаев агранулоцитарные реакции сопровождались также появлением анемии и заметным снижением числа тромбоцитов. Одновременное угнетение эритро-, лейко- и тромбоцитопоеза подтверждено параллельным исследованием пунктатов костного мозга. Период выздоровления после перенесенной агранулоцитарной реакции характеризуется появлением лейкоцитоза, иногда достигающего $15-25$ тысяч формен-

ных элементов с преобладанием числа нейтрофилов. Об этом следует помнить, чтобы ошибочно не ставить диагноза лейко-мической реакции или лейкоза.

Своевременная отмена противотуберкулезных препаратов, назначение глюкокортикоидных гормонов (в основном пред-низолон по 20—30—50 мг в сутки с последующим снижением дозы гормонов), антибиотиков широкого спектра действия сро-ком не более 6—10 дней, витаминов группы В, рибофлавина, пиридоксина, никотинамида по 50 мг в сутки, а также вита-мина В₁₂, переливание лейкоцитарной и эритроцитарной мас-сы в большинстве случаев приводят к устранению этого грозно-го гематологического осложнения.

Таким образом, несмотря на агранулоцитарные реакции при химиотерапии туберкулеза встречаются редко, о них сле-дует помнить врачам-фтизиатрам, во-первых, потому, что их диагностика сложна не только в продромальном периоде, но и на высоте развития агранулоцитарной реакции, во-вторых потому, что требуется неотложное лечение под наблюдением гематолога, в-третьих, для того, чтобы применять элементар-ные меры профилактики агранулоцитарных реакций. Для это-го необходимо хорошо знать анамнез больного, внимательно относиться ко всякого рода сопутствующим заболеваниям, а самое главное один раз в 10 дней производить анализы кро-ви, независимо от того, где лечится больной (в больнице, са-натории или на дому).

роль НЕ
ЛЕЧЕНИ
ТОКСИ
ПОБОЧНИ

Л. А. ВИННИ

Побочны
своей патог
ские, аллерги
признать, ч
между ними
ратов (АБП
его аналоги
ческим, а та
ряде случаев
ияют проведен
отмены соот
Токсичес
первых этап
комбинация
зах. Принци
них стадия
легочной тк
дующее. Со
перцептного
приводят к
ническая п
вуют о прес
кого воспа

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ТОКСИЧЕСКИХ И ТОКСИКОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Л. А. ВИННИК, Г. А. КУРАНОВА, Г. В. КРУГЛОВА, М. И. СТЕКЛОВ,
Л. М. ГЕРОВИЧ

Побочные реакции противотуберкулезных препаратов по своей патогенетической сущности принято делить на токсические, аллергические и токсико-аллергические. Однако следует признать, что в клинике нередко трудно провести границы между ними, так как некоторые из антибактериальных препаратов (АБП) (такие, например, как стрептомицин, тубазид и его аналоги, ПАСК и др.) обладают и токсическим, и аллергическим, а также смешанным побочным действием. В целом ряде случаев возникшие побочные явления серьезно затрудняют проведение химиотерапии, при этом токсические требуют отмены соответствующего АБП.

Токсические побочные явления АБП часто возникают на первых этапах химиотерапии туберкулеза, когда применяется комбинация трех и более АБП в максимально переносимых дозах. Принципиально можно оправдать такую тактику на ранних стадиях туберкулеза, особенно при наличии деструкции легочной ткани. В то же время необходимо учитывать и следующее. Современный патоморфоз туберкулеза, частота инapulсентного течения, несвоевременное выявление заболевания приводят к тому, что у 60% впервые выявленных больных клиническая и особенно рентгенологическая картина свидетельствуют о преобладании продуктивного компонента специфического воспаления, явлений инкапсуляции очагов, начинающего

ся или даже выраженного фиброза легочной ткани. Уже одно это обстоятельство затрудняет прогноз химиотерапии в смысле возможного рассасывания очаговых и инфильтративных изменений, заживления каверн и т. п. Таким образом, первый этап лечения больного туберкулезом требует не только адекватной химиотерапии, но и сочетанного применения АБП и средств, стимулирующих рассасывание специфических изменений и препятствующих склерозированию легкого. Понятно, что в случаях возникновения токсических или иных побочных явлений АБП представленная схема лечения выполнена быть не может.

Побочные явления АБП наблюдались нами у 149 (26,6%) из 560 леченых больных. Более чем в трети случаев эти побочные явления носили скоропреходящий, а иногда и сезонный характер. На долю побочных явлений токсического характера приходилось 6,7%, аллергического — 8,6% случаев. Из числа всех токсических побочных явлений на долю препаратов ГИНК выпадало 2,7% (поллиневриты), стрептомицина — 2% (нарушения слуха), этамбутола — 1% (изменения зрительного нерва), рифадина — 0,4% (гепатит), этоксида — 0,4% (лейкемоидные реакции), ПАСК и этионамида — 0,2% (гепатит, гастрит). По отношению к числу больных, которые лечились теми или иными АБП, частота токсических побочных явлений составляла: от препаратов ГИНК — 19%, стрептомицина — 10,5%, этамбутола — 11%, рифадина — 5%, этоксида — 4%, этионамида — 2%, ПАСК — 1,5%.

Исходя из вышеуказанных принципиальных клинических соображений о необходимости комплексности в лечении больных на ранних этапах, мы дополняли в показанных случаях химиотерапию другими средствами патогенетического лечения, а именно: пирогеналом (104 больных), туберкулином (60 больных) и комбинацией стероидных гормонов и туберкулина (40 больных). Наиболее эффективным оказался пирогенал, затем комбинация стероидных гормонов и туберкулина, наконец, только туберкулин. При этом было обнаружено, что частота побочных токсических и аллергических явлений туберкулостатиков снижалась почти в 2 раза, т. е. с 15,3% до 8,6%, аллергические побочные явления составляли 3,9%, токсические — 4,7%.

Пирогенал применяли, в основном, внутримышечно через 1—2 дня, начиная с 10 мкг, доводя постепенно в течение 1,5—2 месяцев разовую дозу препарата до 100—200 мкг. В последнее время пирогенал в дозах 5—10 мкг стали вводить ежедневно, постепенно увеличивая дозу в течение 1—1,5 месяцев до 100—150 мкг. Преднизолон (20—30 мг в сутки) мы применяли одновременно с подкожным введением туберкулина в повышающихся дозах 2 раза в неделю (схема Э. З. Мирзоя-

...развед...
...таким об...
...ды в ком...
...ации проц...
...огената, ту...
...лоном умень...
...тиков. Эта с...
...токсико-алл...
...менением ст...
...считаем воз...
...названных п...
...аллергиче...
...десенсибили...
...вать экссуд...
...рыми темпа...
...Кроме этого...
...степени) из...
...ных процес...
...активности...
...битора три...
...пирогенала...
...На функ...
...тестам (би...
...ный азот, п...
...лекс лече...
...вали. Эти...
...Л. А. Вин...
...матические...
...опсии по М...
...ных туберк...
...паренхимы...
...нии окисли...
...сии печено...
...Влияют...
...фармакоки...
...рогенал с...
...препарато...
...противопо...
...препарато...
...22 Зак. 1127

на) или через день. В течение последнего года мы стали использовать разработанный нами метод ежедневного подкожного введения туберкулина при лечении только этим препаратом, начиная с 0,2 мл 6-го разведения, доводя дозу до 0,8 мл 5-го разведения к концу недели. Дозировка туберкулина увеличивалась в течение 24 дней, лечение заканчивалось 0,8 мл 1-го разведения. Выраженных побочных явлений от пирогормоно-, туберкулинохимиотерапии мы не наблюдали.

Таким образом, применяя различные патогенетические методы в комплексном лечении туберкулеза легких для оптимизации процессов заживления, мы обнаружили способность пирогенала, туберкулина и комбинации последнего с преднизолоном уменьшать частоту побочных явлений от туберкулостатиков. Эта способность была более выражена в случаях, где токсико-аллергические побочные явления были связаны с применением стрептомицина, препаратов ГИНК, этамбутола. Мы считаем возможным объяснить положительное влияние выше-названных препаратов на частоту возникновения токсических и аллергических побочных явлений АБП в первую очередь их десенсибилизирующим эффектом, способностью редуцировать экссудативную фазу процесса и тем самым более быстрыми темпами ликвидировать туберкулезную интоксикацию. Кроме этого, пирогенал (больше) и туберкулин (в меньшей степени) изменяют ферментативный спектр некоторых обменных процессов (увеличение эстеразной и фибринолитической активности крови в случаях с повышенным содержанием ингибитора трипсина, которое происходит после каждого введения пирогенала и туберкулина).

На функцию печени и почек, судя по широко применяемым тестам (билирубин сыворотки крови, трансаминазы, остаточный азот, проба Зимницкого и пр.), включенные нами в комплекс лечения стимуляторы отрицательного влияния не оказывали. Эти результаты тем более обнадеживают, что наши (Л. А. Вишник и Ф. Е. Вишневецкий) предыдущие гистоэнзиматические исследования печени с помощью пункционной биопсии по Менгину показали, что у подавляющего числа больных туберкулезом легких имеют место токсические поражения паренхимы, свидетельствующие преимущественно о нарушении окислительных процессов в гепатоцитах и развитии гипоксии печеночных клеток.

Влияют ли указанные выше патогенетические средства на фармакокинетику АБП? Мы смогли установить только, что пирогенал способствует более быстрому выведению с мочой препаратов ГИНК, не меняя при этом типа инактивации. Мы противопоставили этому явлению назначение удвоенных доз препаратов ГИНК больным во время лечения пирогеналом,

что не сказалось на общей тенденции последнего уменьшать частоту токсических побочных явлений АБП.

Резюмируя наши наблюдения, мы должны признать способность некоторых стимулирующих агентов (пирогенал, туберкулин) снижать частоту токсических и аллергических побочных явлений АБП при лечении больных туберкулезом легких. Механизм такого действия полностью еще не раскрыт. Поэтому комбинирование АБП с известными уже веществами, препятствующими развитию побочных действий АБП, продолжает оставаться актуальной задачей (например, применение витаминов группы В при лечении препаратами ГИНК, витамина А — при лечении этамбутолом и т. д.). В случаях туберкулеза с замедленной репарацией, когда целесообразно сочетание АБП со стимуляторами, применение последних может оказать благоприятное влияние не только на инволюцию специфического процесса, но, препятствуя развитию побочных явлений АБП, положительно сказаться на схеме и режиме химиотерапии.

НАП
при ПРО

Успех антиб
тельной степени
ственных средств
беркулостатичес
рения являются
туберкулезом.

В базовых у
побочного дейст
следние 2 года
рения при про
рушениями слу

Нарушения
нии стрептоми
больных разли
шинстве случа
сяцев лечения
ра месяцев леч
уже на 2—3-й
препараты при
ческих дозиро

Клиническа
ном, проявлял
резким снижен
исследованиям
головокружен
атаксия, нист
лиз клиническ
больных невро

НАРУШЕНИЯ СЛУХА И ЗРЕНИЯ ПРИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОМ ЛЕЧЕНИИ

Р. С. ШИФРИНА

Успех антибактериальной терапии туберкулеза в значительной степени зависит от переносимости пациентами лекарственных средств. Возникающие осложнения при лечении туберкулостатическими препаратами в виде нарушений слуха и зрения являются фактором, затрудняющим лечение больных туберкулезом.

В базовых учреждениях Всесоюзного центра по изучению побочного действия лекарственных средств МЗ СССР за последние 2 года зарегистрирован 71 случай поражения слуха и зрения при противотуберкулезном лечении (53 больных с нарушениями слуха и 18 больных с нарушением зрения).

Нарушения слуха возникали преимущественно при лечении стрептомицином, дигидрострептомицином и канамицином. В боль-
больных различными формами туберкулеза легких. В большинстве случаев нарушения слуха появились после 2—3 месяцев лечения стрептомицином, реже — после одного-полтора месяцев лечения, и в 4 случаях нарушения слуха возникли уже на 2—3-й день лечения стрептомицином. У всех больных препараты применялись строго по показаниям и в терапевтических дозировках.

Клиническая симптоматология нарушений слуха, в основном, проявлялась шумом и звоном в ушах, головной болью, резким снижением слуха, подтверждаемым аудиометрическим исследованием. Кроме этого, у половины больных возникали головокружения, тошнота, рвота, расстройство равновесия, атаксия, нистагм и нарушения координации движений. Анализ клинической симптоматики позволял диагностировать у больных неврит слухового нерва и вестибулопатию.

Экспериментальные исследования Л. Е. Гольдберг (1968) показали, что избирательность поражения 8-й пары черепно-мозговых нервов ототоксическими антибиотиками обусловливается их свойством кумулироваться в эндолимфе и перелимфе внутреннего уха. Это приводит к грубым изменениям ликвородинамики, при этом поражаются волосковые клетки кортиева органа, а также отолитовые клетки полукружных каналов, вестибулярный ганглий и нервные волокна слухового нерва. По данным Б. С. Иванова (1973) и К. Cada (1971), в механизме ототоксического действия этих антибиотиков особую роль играет их способность вызывать кохлеарную гипоксию с последующим угнетением тканевого дыхания и замедлением оттока крови из улитки.

Изучение нашего материала показало, что наиболее часто нарушения слуха возникали при комбинированном применении стрептомицина и канамицина. Например, больной Н. 32 лет, по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза получал стрептомицин по 1,0 внутримышечно в течение 7 дней, а затем к стрептомицину был присоединен канамицин ежедневно по 1,0 внутримышечно. В течение последующих 3 дней больной получал стрептомицин в сочетании с канамицином. На 10-й день такого лечения у больного появился шум в ушах, головная боль, бессонница и снижение слуха. Таким образом, лечение одновременно двумя ототоксическими антибиотиками с нарушением инструкции применения этих препаратов привело к поражению 8-й пары черепно-мозговых нервов.

Как показал анализ всех 53 случаев нарушения слуха при лечении больных стрептомицином, канамицином и виомицином, в профилактике этих осложнений особую роль играет строгое соблюдение инструкций применения этих препаратов. Необходимо не допускать превышения курсовых и суточных доз, не допускать одновременного применения 2 или более ототоксических антибиотиков, а также избегать сочетанного применения этих антибиотиков с другими ототоксическими средствами. Особенно следует следить за нормальной работой выделительных органов, так как может возникнуть относительная передозировка ототоксических антибиотиков в условиях нарушения функции почек. Целесообразно регулярно проводить аудиометрический контроль.

Во всех случаях применения стрептомицина, канамицина при первых признаках снижения слуха необходимо прекращать лечение и проводить интенсивную дезинтоксикационную терапию.

Наши наблюдения подтвердили факт, что токсический кохлеит, выражающийся поражением слуховой функции при лечении стрептомицином или канамицином, иногда протекает

незаметно для больного и обнаруживается лишь при аудиометрическом обследовании, в некоторых случаях уже после отмены препаратов (А. А. Гюльсахян, 1969; I. Rebattu, H. Lafont, H. Sajgfinger 1972; Y. Gueurrier, R. Basseres 1972).

Осложнения со стороны зрения наблюдались у 12 мужчин и 4 женщины при лечении туберкулезного процесса этамбутолом и у 2 женщины — при лечении стрептомицином. Нарушения зрения возникали преимущественно при длительном применении этамбутола (несколько месяцев), но у 5 больных признаки зрительных и оптических нарушений возникли уже после 2-недельного приема препарата. При лечении стрептомицином нарушения зрения появлялись в одном случае после 11 дней лечения, а в другом — после 6-месячного лечения.

Клиническая симптоматология нарушений зрения при лечении этамбутолом и стрептомицином была похожей и проявлялась как функциональными, так и органическими расстройствами. Больные предъявляли жалобы на ухудшение зрения, ощущение затуманивания перед глазами, отмечались фотопсии, светобоязнь, а также снижение остроты зрения, боли в глазных яблоках, зуд век, гиперемия конъюнктивы, слезотечение. После отмены этамбутола во всех случаях нарушения зрения исчезали. Этамбутол до недавнего времени пользовался репутацией малотоксичного соединения (D. Reineers, 1972). Однако накопилось много экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих об избирательном токсическом действии этамбутола на зрительный нерв. В эксперименте установлено токсическое действие этамбутола на сосудистую оболочку мозга, центральную нервную систему, миокард, печень (R. Pieron, I. P. Rouffmann, H. Gantier, J. Duhurt, 1972).

В работах исследователей указывается, что частота поражений органа зрения при лечении этамбутолом достигает 10—15%, а тяжелая токсическая амблиопия с нарушением полей зрения встречается в 3,5% (A. Adel, 1970, A. Bouzas, N. Kokkinaris, G. Papadakis, Y. Daikos, A. Tamai, 1971). Анализ наблюдений показал, что для развития токсического эффекта этамбутола имеет значение доза, длительность применения, возраст, наличие предшествующих заболеваний глаз и функциональная недостаточность почек. Как показали специальные исследования, синдромально в структуре поражения глаз этамбутолом выделяется ретробульбарный неврит зрительного нерва и папиллит, реже наблюдается парез аккомодации. При объективном исследовании констатируется расширение зоны слепого пятна, слепота на красный и зеленый цвета. При офтальмоскопии обнаруживаются обесцвечивание и размытость грани сосочка зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку, расширение вен сетчатки. Иногда неврит зри-

тельного нерва может протекать бессимптомно и без субъективных признаков. Например, у больного В., 22 лет, лечившегося по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза этамбутолом в дозе 20 мг/кг в течение 8 месяцев, только при офтальмологическом обследовании было выявлено сужение полей зрения на зеленый и красный цвета, а также снижение остроты зрения с 1,0 до 0,6—0,7. Субъективных жалоб больной не предъявлял. Другому больному, Г., 24, лет с фиброзно-кавернозным туберкулезом и с травматической катарактой левого глаза был назначен этамбутол без предварительной консультации окулиста. На 16-й день лечения этамбутолом в дозе 25 мг/кг у больного появилось резкое снижение зрения, не поддающееся коррекции, в единственно видящем правом глазу с аномальной рефракцией. Кроме этого, при офтальмологическом обследовании выявилось сужение поля зрения на зеленый и красный цвета.

Как показал анализ этих и других случаев поражения органов зрения при лечении этамбутолом, с профилактической целью необходимо проводить систематическое офтальмологическое обследование, которое должно включать определение остроты зрения, исследование глазного дна, полей зрения и цветоощущения (поиски дисхроматопсий). Необходимо также контролировать функцию почек. При появлении патологических изменений зрения при лечении этамбутолом его необходимо отменять, причем отмена этамбутола является определяющим фактором в ликвидации нарушений зрения.

В заключение необходимо еще раз отметить, что осторожное применение ототоксичных препаратов и препаратов, токсичных для зрения, с соблюдением всех требований инструкций, а также контроль за выделительной функцией больных с целью профилактики кумуляции препаратов в организме позволяют значительно снизить опасность возникновения токсических поражений слуха и зрения.

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ

Известно, что
лечебных средств
томицин, как и
неомицин, мо-
ложительным в
на ряд органов
1949; А. И. Дай-
В. М. Сенюков
ложением при
ние 8-й пары ч-
лео-вестибуляр-
различных авт-
А. И. Ефимо-
1968; А. А. Гю-
ю со степенью
суммарных доз
индивидуально
факторов.

В связи с т-
ние числа случ-
вследствие при-
ны, дальнейш-
большую а-
альное зна-

СОСТОЯНИЕ СЛУХОВОЙ И ВЕСТИБУЛЯРНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТРЕПТОМИЦИНОМ И ДРУГИМИ МИЦИНАМИ

В. Г. ДЕНИСОВ, Е. М. МАЛКИН

Известно, что стрептомицин является одним из основных лечебных средств в терапии туберкулеза легких. Однако стрептомицин, как и другие антибиотики аминогликозидной группы (неомицин, мономицин, канамицин, виомицин), наряду с положительным влиянием может оказывать токсическое действие на ряд органов и систем макроорганизма (Н. А. Васильев, 1949; А. И. Дайхес, 1958; З. В. Ермольева и И. В. Равич, 1960; В. М. Сенюков, 1972; F. Reubi, 1971). Наиболее тяжелым осложнением при лечении аминогликозидами является поражение 8-й пары черепно-мозговых нервов. Число больных с кохлео-вестибулярными нарушениями колеблется, по материалам различных авторов, в широких пределах — от 2% до 80% (А. И. Ефимова, 1964; Е. С. Баширова и Л. В. Курникова, 1968; А. А. Гюльхасян, 1969; А. А. Эйвазов, 1972). Это связано со степенью токсичности препарата, величиной суточных и суммарных доз, методом введения, состоянием функции почек, индивидуальной чувствительностью больного и рядом других факторов.

В связи с тем, что в последнее время отмечается увеличение числа случаев полной необратимой двусторонней глухоты вследствие применения антибиотиков аминогликозидной группы, дальнейшие исследования в этой области приобретают все большую актуальность, имеют большое практическое и социальное значение.

Нами проведено обследование и наблюдение в динамике 72 больных, которые получали антибактериальную терапию (стрептомицин, канамицин, мономицин, виомицин, неомицин) по поводу очагового туберкулеза легких в фазе инфильтрации, инфильтративно-пневмонического туберкулеза легких в фазе распада, гематогенно-диссеминированного туберкулеза легких в фазе инфильтрации, а также фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. До начала лечения указанными препаратами нарушений со стороны слуховой и вестибулярной функций не было. Возраст больных составлял 14—50 лет.

С целью выяснения степени поражения внутреннего уха аминогликозидами в зависимости от способов введения, суточной и суммарной дозы, а также воздействия препаратов при различных патологических состояниях больные были распределены на две группы. В первой группе (48 чел.) больные получали один из антибиотиков аминогликозидной группы. Во второй группе (24 больных) в связи с тяжестью процесса последовательно применяли комбинацию двух или трех препаратов, которые в большинстве случаев вводили сочетанно — внутримышечно и внутривенно. Суммарная доза стрептомицина у больных 1-й группы варьировала от 20 г до 203 г. Суммарная доза у больных 2-й группы значительно меньше, чем у больных 1-й группы, — 15—40 г. Всем больным проводили аудиологическое обследование с помощью акуметрических тестов, тональной пороговой и надпороговой аудиометрии, речевой аудиометрии с установлением процента разборчивости речи. Состояние вестибулярного аппарата оценивали по характеру спонтанных нарушений, исследованию равновесия в позе Ромберга, выполнению координационных проб и по степени выраженности вестибулярных реакций при калорической пробе.

В процессе лечения больные 1-й группы в разные сроки предъявляли жалобы, возникновение которых мы связывали с токсическим действием антибактериальных препаратов. Наиболее частыми были жалобы на шум, звон в одном или обоих ушах, чувство заложенности в ушах, ощущение оглушенности с понижением слуха, головокружение, неустойчивую походку. Некоторые больные жаловались на боли в области сердца, головные боли.

При пороговой тональной аудиометрии у 33 больных 1-й группы отмечено двухстороннее снижение уровня костной и воздушной проводимости до 20 дБ., у 8 больных — до 30 дБ., и значительное снижение (от 40 до 50 дБ.) выявлено у 7 больных. Симметричное снижение слуха отмечалось в диапазоне от 1024 гц до 8192 гц, что подтверждает положение о закономерности двухстороннего поражения слуховой функции при ин-

токсикации аминогликозидами. При исследовании дифференциального порога восприятия силы (ДПС) звука были получены разноречивые результаты, однако у больных с выраженным снижением слуха ДПС был от 0,5 до 0,7 дб., что свидетельствует о преимущественном поражении периферической части слухового анализатора.

Нарушения вестибулярной функции имелись у 27 больных. Эти расстройства наряду с субъективными симптомами (головокружение, нарушение равновесия, тошнота) проявлялись у части больных спонтанным нистагмом, покачиванием и падением в позе Ромберга, нарушением координационных проб. При калорической пробе у 8 больных установлена гипорефлексия, у 9 больных отсутствовала возбудимость вестибулярного анализатора с обеих сторон, у остальных больных продолжительность вестибулярных реакций была в норме.

Как уже указывалось выше, 24 больных 2-й группы ввиду тяжести процесса получали стрептомицин в различных последовательных комбинациях с неомицином, мономицином или канамицином и виомицином. У этой группы больных, в отличие от первой, быстрее возникали глубокие изменения слуха. Во время лечения больные стали жаловаться на шум, звон в ушах, глухоту, вестибулярные нарушения. При аудиологическом исследовании у 4 больных обнаружена глухота на оба уха, у 2 — значительная тугоухость, у 10 — симметричное снижение слуха в диапазоне частот 1024—4096 Гц (с обрывом на частоте 8192 Гц) в пределах 40—60 дб, и у 8 больных снижение уровня звуковосприятия было до 40 дб. Дифференцированная аудиометрия позволила установить у этих больных (также как и в 1-й группе) преимущественное поражение периферической части слухового анализатора. Вестибулярные расстройства имелись у 17 больных, но по сравнению с 1-й группой больных, у них вестибуло-вегетативные и вестибулосоматические реакции были выражены более значительно.

У 10 больных с наиболее тяжелыми и стойкими нарушениями слуха обнаружили нарушения функции почек. У этих больных наблюдались альбуминурия, цилиндрурия, гематурия, значительное количество эпителиальных клеток в моче. Одновременно у всех больных возникли значительные нарушения слуховой и вестибулярной функции. После отмены антибиотиков функция почек сравнительно быстро нормализовалась, однако потеря слуха оказалась стойкой.

В этой группе под особым наблюдением находилось 6 больных, страдающих помимо туберкулеза легких туберкулезом почек (у 3 с умеренной недостаточностью). Строгий нефрологический и аудиологический контроль за состоянием этих больных, определяющий проведение антибактериальной терапии,

позволил предотвратить возникновение у них поражения слухового и вестибулярного анализаторов и ухудшения состояния почек. Лишь у 2 больных отмечено незначительное снижение слуха (до 20 дб.), которое в дальнейшем купировалось.

Таким образом, из наших наблюдений видно, что наибольшее ототоксическое действие антибиотиков аминогликозидовой группы проявляется при их сочетанном применении. Определенное значение имеет комбинирование внутримышечного и внутривенного способов введения мицинов.

Несвоевременное выявление нефротоксических поражений способствует возникновению стойких значительных нарушений слуха.

Строгий нефрологический и аудиологический контроль при терапии аминогликозидами туберкулеза легких даже при наличии исходной почечной патологии может предотвратить развитие кохлео-вестибулярных нарушений.

ГЕМАТОЛ
Т

Во фти
терапевтич
К числу та
них являют
ными тиом
относится
Гипокар
спектром д
кобактерий
ков. Этокс
только чувс
статическим
да и фтива
тенцирован
Тиокарб
жидкостях,
лудочно-ки
ви и тканя
подвержена
лений куму

Известно
длительном
морских сви
цифическую
чувствитель
талых жи
(А. Е. Рабу

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ЭТОКСИДОМ

Л. А. ВИННИК, Е. М. МАЛКИН

Во фтизиатрии широкое распространение получили химиотерапевтические средства так называемого второго ряда. К числу таких средств относятся тиокарбанилиды. Одни из них являются пиридиновыми, другие — фенильными производными тиомочевины. К фенильным производным тиомочевины относится и этоксид.

Гипокарбанилиды, как известно, обладают довольно узким спектром действия. Они тормозят рост преимущественно микобактерий туберкулеза, лепры и некоторых патогенных грибов. Этоксид задерживает рост микобактерий туберкулеза, не только чувствительных, но и устойчивых к другим туберкулостатическим препаратам. При сочетанном применении этоксида и фтивазида или этоксида и стрептомицина отмечается потенцирование их туберкулостатического действия.

Тиокарбанилиды плохо растворяются в физиологических жидкостях, медленно и в слабой степени всасываются из желудочно-кишечного тракта, и поэтому их концентрация в крови и тканях человека сравнительно невелика и, кроме того, подвержена значительным индивидуальным колебаниям. Явлений кумуляции, однако, при этом не отмечено.

Известно, что этоксид в экспериментальных условиях при длительном введении не влияет на течение анафилактики у морских свинок и белых мышей. Препарат не влияет на специфическую аллергию и не меняет характера туберкулиновой чувствительности. Лишь в очень больших дозах у экспериментальных животных этоксид вызывает гепатит, нефрит, анемию (А. Е. Рабухин).

По литературным данным, подавляющее большинство больных туберкулезом хорошо переносят этоксид. По данным Н. А. Шмелева и других авторов, побочные реакции при его применении отмечаются в 10,4—15% случаев, главным образом, в виде диспептических расстройств. А. Е. Рабухин с соавторами отмечали в 10% случаев побочные действия этого препарата, а у 6% больных авторы вынуждены были отказаться от его применения.

Многолетняя медицинская практика накопила достаточно сведений о некоторых побочных явлениях, возникающих при лечении туберкулеза легких этоксидом. У больных иногда возникают неопределенного характера головные боли, головокружение, боли в области сердца, диспептические явления, значительно реже — паренхиматозный гепатит, очаговый нефрит, а также разнообразные аллергические и кожные реакции. На протяжении 1970—73 гг. в трех противотуберкулезных учреждениях г. Астрахани (750 больных) побочные явления от этоксида наблюдались у 4—5% больных. В большинстве случаев они проявлялись в виде анорексии и неприятных ощущений в эпигастриальной области, неустойчивого стула. Гипохромной анемии без одновременного поражения белой крови, которая описывается некоторыми авторами при лечении этоксидом, мы не наблюдали. Длительность применения этоксида у больных составляла 2—4 месяца, редко — больше. Препарат обычно применялся на заключительных этапах стационарного лечения после проведенной терапии ПАСК. Однако надо признать, что клинический эффект от комбинации препаратов основного ряда с этоксидом явно уступал результатам лечения теми же препаратами в сочетании с ПАСК. В целом ряде случаев в отличие от других препаратов резервного ряда нельзя было убедительно показать целесообразность комбинированного лечения с применением этоксида.

Самым грозным токсическим действием этоксида является способность вызывать агранулоцитоз.

Под нашим наблюдением находилось 3 больных туберкулезом легких, у которых при лечении этоксидом возникали токсические побочные явления — агранулоцитоз и лейкопеническая реакция. Это составляет 0,4% от числа всех больных, пользовавшихся лечением этоксидом. Приводим эти наблюдения.

Больной Ч., 51 года (история болезни № 62). Лечился в стационаре 2-й городской туберкулезной больницы г. Астрахани по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в фазе инфильтрации. После применения в течение двух месяцев стрептомицина + ПАСК, а также туберкулино-терапии (больной был переведен на комбинированное лечение циклосерином + ИНХА-17 + этоксидом. После приема 48 г этоксида (3 г

отжи).
...а затем
...неку
...поти
...Пос
...не ус
...агрануло
Больной
...воду инф
...в фазе расп
...плохо перен
...нации с туба
...количество
3700, появил
отменить это
цитов в бли
больной про
го ряда.
Больной
воду кавери
комбинации
приема 153
акция (коли
ным нейтро
доминирова
лимфатичес
дней карти
нейшем хи
другими пр
препараты
ного проце
лось.
Таким
что индив
очень разл
них стади
осложнени
лой крови
мией. По
жать как
тельно. Л
нением. Т
нений, та
ции соста
ресно отм

в сутки), т. е. через 2,5 недели у больного развилась картина агранулоцитоза. За 10 дней число лейкоцитов пало с 7600 до 2800, а затем и до 300. Клиническая картина отличалась тяжестью: некротическая ангина, гектическая температура, профузные поты, ознобы. Печень и селезенка были умеренно увеличены. После развития агранулоцитоза течение туберкулеза легких не усугубилось. Больной скончался от прогрессирующего агранулоцитоза. Диагноз был подтвержден на секции.

Больной Б., 43 лет (история болезни № 141). Лечился по поводу инфильтративно-пневмонического туберкулеза легких в фазе распада с локализацией в С₁ справа, БК+. Больной плохо переносил ПАСК и лечился стрептомицином в комбинации с тубазидом и этоксидом. После приема 594 г этоксида количество лейкоцитов периферической крови упало с 6800 до 3700, появилась некротическая ангина, что заставило врачей отменить этоксид. После отмены препарата количество лейкоцитов в ближайшие же дни нормализовалось. В дальнейшем больной продолжал успешно лечиться препаратами основного ряда.

Больной С., 43 лет (история болезни № 148), лечился по поводу кавернозного туберкулеза верхней доли левого легкого комбинацией стрептомицина, фтивазида и этоксида. После приема 153 г этоксида у больного появилась лейкемоидная реакция (количество лейкоцитов доходило до 26300) с выраженным нейтрофильным сдвигом влево. В клинической картине доминировали явления ангины и резкого увеличения шейных лимфатических узлов. После отмены этоксида в течение двух дней картина крови нормализовалась, исчезла ангина. В дальнейшем химиотерапия туберкулеза успешно продолжалась другими препаратами, первое место среди которых занимали препараты группы ГИНК. Ухудшения легочного туберкулезного процесса в связи с лейкемоидной реакцией не наблюдалось.

Таким образом, описанные случаи свидетельствуют о том, что индивидуальная чувствительность больных к этоксиду очень различна. Агранулоцитоз может возникнуть уже на ранних стадиях лечения, причем ярким штрихом в клинике этого осложнения является некротическая ангина. Поражение белой крови при лечении этоксидом всегда сопровождается анемией. По-видимому, следует думать, что этоксид может поражать как белые, так и красные ростки костного мозга параллельно. Лейкемоидная реакция является более легким осложнением. Токсический генез обоих осложнений не вызывает сомнения, так как отмена этоксида может привести к нормализации состава крови в течение очень короткого времени. Интересно отметить, что указанные осложнения не влияют отрица-

тельным образом, как показали наши наблюдения, на течение основного туберкулезного процесса.

Памятуя о возможности гематологических осложнений при лечении этоксидом, следует рекомендовать частый тщательный контроль за состоянием белой и красной крови у больных, получающих этот химиопрепарат (не реже одного раза в неделю).

НЕК
ПА
П

Возмож
частности
ми явления
но утвержд
нову для во
терапии. Из
кого состоя
ментных р
тельствуют
состояниях
ментов тка

Исходя
ниях в кли
ментов. По
ными форм
ратами осн
у подопыт
штамма Во
течение 7—
деляли пер
у животных
оксидазу п
содержание
4 трансам
Было ус
и органах

НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

К. С. КАЗАКОВ

Возможности химиотерапии вообще и при туберкулезе в частности в значительной степени ограничиваются побочными явлениями. Оценивая статистику побочных явлений, можно утверждать, что сама туберкулез создает благоприятную основу для возникновения побочных явлений в процессе химиотерапии. Известно, что многообразие симптомов патологического состояния нередко зависит от поражения единичных ферментных реакций. Немногочисленные исследования свидетельствуют о том, что при сенсibilизации, аллергических состояниях наступает значительное угнетение отдельных ферментов тканевого дыхания.

Исходя из названных предпосылок мы в своих исследованиях в клинике и эксперименте изучали активность ряда ферментов. Под наблюдением находилось 450 больных с различными формами туберкулеза легких, которые лечились препаратами основного ряда. Параллельно проведены исследования у подопытных животных, зараженных вирулентной культурой штамма Bovinus—8, леченных изониазидом или фтивазидом в течение 7–9 месяцев. У людей и подопытных животных определяли пероксидазу, медьоксидазу, лактикодегидрогеназу, а у животных, кроме того,—сукциндегидрогеназу и цитохром-оксидазу печени и легких. В крови, моче и органах определяли содержание свободных аминокислот, а в органах — активность 4 трансаминаз.

Было установлено, что исследованные показатели в крови и органах изменяются волнообразно. У людей до начала хи-

Таблица 1

Активность ферментов сыворотки крови в динамике у больных туберкулезом легких

	Доноры контроль	Очаговый туберкулез				Инфильт-пневмон. туб-з				Фиброзно-каверн. туб-з			
		до лечения	2-3 месяц. лечения	в период лекарств. неперенос.	перед выписк.	до лечения	2-3 месяц. лечения	в период лекарств. неперенос.	перед вы- пиской	до лечения	2-3 месяц. лечения	в период лекар. неперенос.	перед выпиской
Пероксидаза (в МКМ пурпур- галина)	$280 \pm 10,8$	$336 \pm 13,6$	$363 \pm 16,5$	$450 \pm 13,5$	$240 \pm 21,0$	$142 \pm 7,8$	$458 \pm 16,3$	$449 \pm 9,5$	$301 \pm 22,6$	$564 \pm 16,3$	$597 \pm 27,0$	$448 \pm 18,0$	$350 \pm 20,1$
	P_1	0,001	0,001	<0,001	<0,1	0,001	0,001	>0,001	0,2	0,001	0,001	0,001	0,05
	P_2		0,5	<0,001	<0,001		0,5	0,5	0,001		0,5	0,001	0,001
Медьоксидаза (в услов. ед.)	$13,1 \pm 1,2$	$20,74 \pm 1,2$	$17 \pm 0,6$	$30,5 \pm 0,4$	$16,3 \pm 0,6$	$22,6 \pm 1$	$23,6 \pm 0,9$	$31,7 \pm 0,9$	$17,4 \pm 1,4$	$35,4 \pm 1,3$	$27,3 \pm 1$	$29,3 \pm 0,6$	$22,6 \pm 0,8$
	P_1	0,001	0,001	<0,001	<0,02	0,001	<0,01	0,001	0,02	0,001	0,001	0,001	0,001
	P_2		0,02	<0,001	<0,001		0,5	0,001	0,001		0,001	<0,001	0,001
Лактикодегидрогена- за (в ед. дихлор- фенолиндофенола)	$45,4 \pm 1,9$	$52,9 \pm 2,4$	$51,1 \pm 1,17$	$72,1 \pm 2,8$	$37,1 \pm 1,09$	$57,3 \pm 1,9$	$58,4 \pm 2,08$	$69,4 \pm 1,1$	$50,7 \pm 2,5$	$63,9 \pm 42,7$	$60,4 \pm 3,03$	$63,2 \pm 1,1$	$60,4 \pm 1,9$
	P_1	0,01	0,01	<0,001	>0,5	0,001	0,01	0,001	<0,01	0,001	0,01	0,001	0,001
	P_2		0,5	<0,01	<0,01		>0,5	0,01	0,01		0,5	0,1	0,5

Влияние лечения препаратами ГИНК на активность ферментов в тканях морских свинок с экспериментальным туберкулезом (выражено в микромолях диформаза на 1 г ткани)

Ткани	Здоровые	До начала	Препараты	Через 1 месяц		Через 2 месяца		Через 4 месяца		Через 7 мес.	
				М±	Р	М±	Р	М±	Р	М±	Р

СУКЦИНДЕГИДРОГЕНАЗА

Печень	73,6±1,4	146,2±7,6	Фтивазид	67,9±7,0	>0,5	49,3±4,1	<0,01	53,2±4,4	<0,01	64,5±3,6	<0,05
			Тубазид	51,8±5,3	<0,01	47,6±6,3	<0,01	42,5±5,4	<0,001	46,8±5,2	<0,001
Легкие	26,0±1,9	15,3±2,7	Фтивазид	15,8±1,9	<0,02	19,9±1,4	<0,05	18,9±2,6	>0,1	24,4±4,3	>0,5
			Тубазид	20,9±3,2	>0,2	17,4±3,5	>0,1	20,2±3,5	>0,2	25,8±1,9	>0,5

ЦИТОХРОМОКСИДАЗА

Печень	123±10,1	85,0±14,0	Фтивазид	50,0±7,4	<0,001	74,0±5,6	<0,01	61,4±16,6	<0,01	62,3±6,7	<0,01
			Тубазид	70,2±7,7	<0,01	107,0±10,1	>0,2	65,7±12,0	<0,001	88,5±10,3	<0,01
Легкие	14,7±2,7	12,2±2,5	Фтивазид	10,5±1,3	>0,2	12,5±1,4	>0,5	7,4±1,2	<0,05	7,5±1,5	<0,001
			Тубазид	7,4±1,8	<0,02	8,2±1,5	>0,1	9,8±3,6	>0,2	4,8±1,2	<0,001

максимальна
ляется наибо
линейными
гистологичес
Однако к
ментального
удается доби
казателей. Со
жании свобо
ность цитохро
кодегидроген
лам) наступле
Это подтверж
важных показ
лезных очаго
Резюмиру
можно утвер
к токсически
Побочные ре
ном на перв
ственное дей
клиниче ут
повышают экс
транспортиру
положенно, ч
веном являе
дыхания, трап

ЦИТОХРОМОКСИДАЗА

Цель	123 ± 10,1	85,9 ± 14,9	Фтивазид	50,0 ± 7,4	< 0,001	74,0 ± 5,6	0,01	61,4 ± 16,6	< 0,01	122,3 ± 6,7	0,01
Действие	117 ± 2,7	122 ± 2,5	Фтивазид	10,5 ± 1,3	0,2	12,5 ± 1,4	0,1	7,4 ± 1,2	< 0,05	4,4 ± 1,2	0,001

дает над лечебным. Этим объясняется наблюдаемое в начале лечения преимущественное угнетение цитохромоксидазы, пероксидазы, лактикодегидрогеназы, трансаминаз. При этом изониазид больше угнетает ферменты, транспортирующие электроны, а фтивазид — трансаминазу ГЩТ. Кроме того, в начале лечения увеличивается избыток гистидина и, наоборот, возрастает дефицит дикарбоновых кислот и аргинина. По мере снижения специфической интоксикации организм успешно адаптируется к токсическому действию химиопрепаратов, а поэтому лечебный эффект явно превалирует над токсическим. Это отчетливо проявляется к концу 4-го месяца лечения изониазидом или фтивазидом. К этому сроку резко уменьшается индекс пораженности. Значительно возрастает и активность ферментов. Приближается к норме активность лактикодегидрогеназы, трансаминаз, в меньшей степени — медьоксидазы; активность цитохромоксидазы и сукциндегидрогеназы сохраняется сниженной в 2 раза (табл. 2).

К 6—7 месяцам непрерывной химиотерапии происходит максимальная адаптация к токсичности препаратов и проявляется наибольший терапевтический эффект, подтверждаемый минимальным средним индексом пораженности и небольшими гистологическими изменениями в органах.

Однако к 7 месяцам непрерывной химиотерапии экспериментального туберкулеза из-за токсичности препаратов не удается добиться полной нормализации в исследованных показателях. Сохраняются диспропорциональные сдвиги в содержании свободных аминокислот, остается пониженной активность цитохромоксидазы, пероксидазы и повышенной — лактикодегидрогеназы. При продолжении химиотерапии (к 9 месяцам) наступает срыв в адаптации к токсичности препаратов. Это подтверждается и дальнейшими ухудшениями в исследованных показателях, и появлением в органах свежих туберкулезных очагов.

Резюмируя клинические и экспериментальные наблюдения можно утверждать, что больной организм весьма чувствителен к токсическим свойствам противотуберкулезных препаратов. Побочные реакции на химиопрепараты проявляются в основном на первых этапах лечения больного организма. В целом побочное действие химиопрепаратов выражается в преимущественном угнетении активности исследованных ферментов в клинике и эксперименте, причем наибольшее угнетение претерпевают окислительно-восстановительные ферменты, особенно транспортирующие электроны. Это позволяет высказать предположение, что в патогенезе побочных явлений важнейшим звеном является нарушение активности ферментов тканевого дыхания, транспортирующих электроны.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Э. А. Бабаян. Некоторые аспекты проблемы побочного действия лекарственных средств	4
А. С. Лопатин. Основные виды побочного действия лекарственных средств	11
Г. А. Ульянова, В. К. Лепяхин. О значении доклинических токсикологических исследований для предупреждения отравлений и побочных эффектов новых лекарственных средств	18
О. Б. Уткин. О некоторых вопросах побочного действия лекарственных средств в законодательстве США	25
И. Г. Лаврецкий. Медикаментозные поражения нервной системы	31
И. П. Замотаев. Систематизация основных клинических видов побочного действия лекарственных средств — путь к совершенствованию фармакотерапии	41
А. С. Лопатин. Побочные эффекты нейролептической терапии и методы их коррекции	51
И. Я. Гурович. О закономерностях в выявлении побочных эффектов и осложнений при применении психотропных средств	60
В. В. Громова. Побочный эффект и осложнения при применении антидепрессантов	69
Ю. А. Александровский. Побочные действия при терапии транквилизаторами	71
Э. Ф. Лаврецкая. Об особенностях и структуре побочных эффектов нейролептической терапии больных эпилепсией	80
В. Л. Максеева. Неврологические осложнения при применении нейролептиков пролонгированного действия	86
И. Л. Гольдовская. О побочном действии психотропных препаратов на орган зрения	92
А. М. Шамшинова. Изменения зрительного анализатора у больных шизофренией при лечении нейролептиками фенотиазинового ряда и антидепрессантами	97
В. А. Райский, Н. Я. Лившиц. Побочное действие транквилизаторов на сердечно-сосудистую систему	103

Ю. Малафеев.
мидного син.
М. Камянов.
кого паркин.
М. Е. Слуцкий.
Н. Р. Палеев.
Д. Б. Кали
нова, Л. В.
при патоло
И. И. Сивков, Р
доров. Неко
филактики
А. Л. Татаринов
дечных глик
А. К. Мерзон,
О новом ме
Л. Г. Лозинский
Б. Л. Сандо
действие пр
болезни сер
В. И. Метелица
при лечении
В. Г. Кукес, М.
риченко. П
паратов
Е. В. Эрина. Кл
гипотензивн
А. А. Ступницк
желательны
тонией неко
Ю. С. Гайдук, П
бенностей не
тонической
В. А. Крол, Н.
бронхолити
С. Б. Зисельман
даков, В. П
ров и бета-
З. Д. Федорова
А. З. Хани
рых лекарс
Б. И. Кузник,
Г. Б. Буда
зова, Г.
И. Е. Шеф
ных препар
И. Б. Шулуток
ний, возникающ
Р. И. Волкова,
Влияние гл
ния крови

А. Ю. Магалиф, Н. Б. Ласкова. Лечение хронического экстрапирамидного синдрома, вызванного длительной психофармакотерапией	108
И. М. Камянов. Мидантан в лечении и профилактике нейролептического паркинсонизма	114
<u>М. Е. Слуцкий.</u> Дигиталисная интоксикация	118
Н. Р. Палеев, Г. М. Найштут, В. А. Шахламов, М. А. Гуревич, Д. Б. Каликштейн, И. М. Кельман, Ю. З. Острун, Н. А. Сапронова, Л. В. Файтлина. Побочное действие сердечных гликозидов при патологии системы кровообращения	126
И. И. Сивков, В. Г. Кукес, А. И. Алхазов, В. С. Чистова, Е. А. Федоров. Некоторые вопросы патогенеза, клиники, лечения и профилактики интоксикации сердечными гликозидами	131
А. Л. Татаринев, Е. Г. Тинт, С. В. Хамов. О побочных действиях сердечных гликозидов при лечении ревматизма у детей	136
А. К. Мерзон, А. И. Брискин, А. Д. Довгнер, Т. Н. Ляшевская. О новом методе лечения интоксикации сердечными гликозидами	140
Л. Г. Лозинский, В. П. Жмуркин, И. П. Замотаев, М. Г. Венедиктова, Б. Л. Сандомирский, Т. Ф. Трошина, Л. Н. Максимова. Побочное действие препаратов, применяемых для лечения ишемической болезни сердца	144
В. И. Метелица. Побочные реакции на новые лекарственные средства при лечении больных хронической ишемической болезнью сердца	155
В. Г. Кукес, М. Д. Князев, В. Н. Семенов, А. И. Боровков, Л. Л. Кириченко. Побочные действия некоторых коронароактивных препаратов	159
Е. В. Эрина. Клинические особенности побочного действия некоторых гипотензивных средств и пути их предупреждения	163
А. А. Ступницкий, Б. М. Голиков, В. И. Ишков, К. А. Михалева. Нежелательные эффекты при лечении больных артериальной гипертензией некоторыми современными гипотензивными средствами	169
Ю. С. Гайдук, В. И. Лаврик. Зависимость побочных явлений от особенностей неврологических нарушений при лечении больных гипертонической болезнью	174
В. А. Крол, Н. А. Адылова. Побочные действия ряда современных бронхолитических средств из групп бета-стимуляторов	178
С. Б. Зисельман, И. И. Сивков, А. Н. Цой, А. Д. Мамедова, М. А. Рудаков, В. Г. Борисов. Побочное действие бета-адреностимуляторов и бета-адреноблокаторов	181
З. Д. Федорова, Ю. Н. Поляцкая, А. Г. Чуслов, З. М. Туманская, А. З. Ханнин. Кровотечения, обусловленные применением некоторых лекарственных препаратов	186
Б. И. Кузник, В. Ф. Русяев, В. П. Мищенко, В. В. Бочкарников, Г. Б. Будажабон, В. Е. Куксинский, Л. П. Маложик, Л. Г. Морозова, Г. И. Мулындина, Н. Н. Цибилов, А. В. Савушкин, И. Е. Шефтель. К механизму действия вазоактивных лекарственных препаратов на свертываемость крови и фибринолиз	191
И. Б. Шулуто, А. В. Семенюк. О коррекции геморрагических явлений, возникающих в процессе лечения антикоагулянтами	196
Р. И. Волкова, И. Л. Лисовская, Х. Д. Ломазова, Р. А. Маркосян. Влияние гипергликемии <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> на систему свертывания крови	200

- И. В. Кубанцева, Ю. А. Ермолаев, Т. А. Трофимова. Влияние некоторых лекарственных препаратов на функциональные свойства тромбоцитов и процессы гемокоагуляции 203
- В. И. Астрахан, А. М. Гарин, М. Р. Личиницер. Общая характеристика и классификация побочного действия противоопухолевых лекарств 207
- Н. И. Переводчикова, Л. П. Искра, С. Г. Аверина, С. К. Спирина, Т. И. Смирнова. Клинико-лабораторное изучение действия противоопухолевых препаратов на функции сердечно-сосудистой системы, почек, печени и иммунитета 214
- А. И. Пирогов, А. Трахтенберг, И. И. Соколова, В. В. Старинский, Ф. А. Бергут, И. Н. Батинов, Е. Н. Трубникова. Побочные эффекты химиотерапии при комбинированном лечении 225
- Л. В. Мороз, В. К. Качалов. Побочное действие противоопухолевых препаратов при сочетанной химиотерапии злокачественных опухолей 230
- И. В. Касьяненко, Н. Н. Аплетова, А. Т. Омельченко, В. М. Пивнюк, Е. Л. Ерусалимский. Побочное действие полихимиотерапии бронхогенного рака 233
- Ю. И. Лорие, Н. В. Хватова. Побочное действие лекарственной терапии лейкозов 239
- Н. А. Алексеев, А. С. Воробьев. Влияние рубомицина на сердечно-сосудистую систему при лечении острого лейкоза у детей 244
- В. В. Мещерякова. О побочных эффектах противоопухолевых антибиотиков у детей 249
- В. А. Горбунова. Побочное действие адриамицина и карминомина 253
- Н. П. Корман, М. Б. Бычков. Клиническое изучение токсичности нитрозометилмочевины 257
- Л. В. Платинский, А. И. Борисов. Противорвотные средства при цитостатической терапии рака 264
- В. И. Астрахан, М. Р. Личиницер, Н. И. Переводчикова, В. И. Гуревич, И. П. Анохина. Первая фаза клинического изучения нового противоопухолевого препарата азиприн 266
- Т. А. Носова, Т. А. Березина. Оценка иммунодепрессивной активности противоопухолевых препаратов BCNU, фторафура и карминомина 271
- Э. А. Грант, И. Я. Зитаре, Э. В. Мурнице, В. М. Брамберга. Взаимосвязь между токсическим и антибластическим действием некоторых алкилирующих препаратов 279
- А. А. Зидермане, А. П. Гилев. Фуранидильные производные галогензамещенных пиримидинов—противоопухолевые вещества со сниженными побочными эффектами 283
- Д. С. Сивошинский, Э. Ю. Злотковская, Ю. Б. Богдасаров, А. А. Ермоленко, С. К. Спирина, О. Г. Аверина. Радиоизотопные исследования побочного действия противоопухолевых лекарственных веществ 288
- Л. С. Яскевич. Функциональное состояние печени у больных раком желудка при радиохирургическом лечении с внутривенным введением радиоактивного коллоидного золота Au^{198} 297
- Н. А. Шмелев, А. Г. Хоменко. Побочное действие туберкулостатических средств, методы их устранения и профилактики при длительной химиотерапии 300

Сергеев, А. В.
Павлов, В. В.
Тараненко, М.
Алимов, Б. А.
П. Колосовская, Г.
С. Степанян, А. И.
Л. А. Винник, Г. А.
Л. М. Герович. П.
ния туберкулеза
гических побочны
Р. С. Шифрина. Нар
ном лечении
А. Г. Денисов, Е. М.
функции у больн
цином и другими
Л. А. Винник, Е. М.
чении туберкулез
К. С. Казаков. Неко
ных явлений при

- И. С. Сергеев, А. В. Игнатова. Токсические побочные реакции от антибактериальных препаратов у больных туберкулезом . 306
- Г. К. Полевикт, В. В. Облогина. К вопросу о побочных явлениях токсического характера при химиотерапии туберкулеза легких . 313
- М. И. Тараненко, М. И. Степула, О. Н. Нерсисян. Профилактика, диагностика и лечение побочного действия туберкулостатических препаратов при комплексной терапии больных туберкулезом легких . 316
- Ш. А. Алимов, Б. А. Аббаров, В. С. Гинзбург, К. С. Казаков. Функциональное состояние печени при химиотерапии больных туберкулезом легких . 320
- В. П. Колосовская, Г. А. Коротаев. Роль гомологов туберкулостатических препаратов в устранении побочного действия химиотерапии больных туберкулезом легких . 325
- Э. С. Степанян, А. И. Ковязина. Об агранулоцитарных реакциях, вызванных применением противотуберкулезных препаратов . 330
- Л. А. Винник, Г. А. Куранова, Г. В. Круглова, М. И. Стеклов, Л. М. Герович. Роль некоторых патогенетических методов лечения туберкулеза в предотвращении токсических и токсикоаллергических побочных эффектов туберкулостатических препаратов . 335
- Р. С. Шифрина. Нарушения слуха и зрения при противотуберкулезном лечении . 330
- В. Г. Денисов, Е. М. Малкин. Состояние слуховой и вестибулярной функции у больных туберкулезом легких при лечении стрептомицином и другими мицинами . 343
- Л. А. Винник, Е. М. Малкин. Гематологические осложнения при лечении туберкулеза легких этоксином . 347
- К. С. Казаков. Некоторые биохимические аспекты патогенеза побочных явлений при химиотерапии туберкулеза . 351

Л-77812 от 11. VI. 76 г. Тираж 3000 экз. Объем 23 п. л. Цена 2 р. 40 коп

Типография Военного института

3 п. 1 Цена 2 р 40 ко
ута

Цена 2 руб. 40 коп.

ПОБОЧНОЕ ДѢИСТВИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

АТ

МЮ

®

тамент
а и туризма
а Москвы



0+

**ВСЕГДА
не верьте
тому что
кажется,
верьте
ТОЛЬКО
доказательствам.**



Чарльз Диккенс. «Большие надежды» 1861 г.